

**Asymmetrische Darstellung funktionalisierter Tetrahydropyrane
aus 2-Methyl-8-oxabicycloketon
und
Synthese enantiomerenreiner Disorazol-Segmente**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften
-Dr. rer. nat.-**

genehmigte Dissertation
von

**Diplom-Chemiker Peter M. Schäfer
geboren am 10.10.1968
in Herford**

2001

Referent:	Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent:	Prof. Dr. H. H. Meyer
Datum der Promotion:	22.05.2001

Kurzfassung

Peter M. Schäfer

Asymmetrische Darstellung funktionalisierter Tetrahydropyrane aus 2-Methyl-8-oxabicycloketon und Synthese enantiomerenreiner Disorazol-Segmente

In der vorliegenden Arbeit wurden aufbauend auf das 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on die Segmente C14-C24 von (-)-Ratjadon und C6-C12 von Lasonolid A enantiomerenrein dargestellt. Unter Verwendung des nach der Racematspaltung anfallenden Konstitutionsisomeren („Early Racemic Switch“) konnte weiterhin das C9-C17-Fragment von Leucascandrolid A synthetisiert werden. Racemisches 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on wurde dazu über selektive Reduktion mit anschließender Schützung der Ketofunktion, asymmetrische Hydroborierung der Doppelbindung mit (-)-(Ipc)₂BH und PCC-Oxidation in die jeweils enantiomerenreinen Vorläufer überführt. Das erhaltene enantiomerenreine 3 β -Benzyloxy-2 α -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-on lieferte nach Generierung des Triethylsilylenolethers und Öffnung des bicyclischen Systems durch Ozonolyse in 6 Stufen und 21 % Gesamtausbeute das vollfunktionalisierte, enantiomerenreine C6-C12-Segment von Lasonolid A. Durch *E*-selektive Takai-Olefinierung, DIBAH-Reduktion des Esters zum Aldehyd und anschließende stereoselektive Grignard-Reaktion gelang die Darstellung des C14-C24-Fragments von (-)-Ratjadon in 10 Stufen und 13 % Gesamtausbeute. Ausgehend vom Konstitutionsisomer konnte durch Baeyer-Villiger-Oxidation das oxabicyclische 7 β -Benzyloxy-6 α -methyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on erhalten werden, das durch *trans*-C-Glycosidierung mit Allyltrimethylsilan geöffnet wurde. Ozonolyse der terminalen Doppelbindung, Schützung des Aldehyds und Desoxygenierung nach Barton-McCombie lieferte das C9-C17 Fragment von Leucascandrolid A in 11 Stufen und 13 % Gesamtausbeute.

Weiterhin wurden im Rahmen der im Arbeitskreis angestrebten Totalsynthese von Disorazol B₁ die C7-C11- und C12-C16-Fragmente von Disorazol B₁ dargestellt. Ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol gelang durch *mono*-Schützung, Dess-Martin-Oxidation des freien Alkohols zum Aldehyd und Allylierung mit (-)-(Ipc)₂-Allylboran der Aufbau des enantiomerenreinen Seitenkettenvorläufers von Disorazol B₁. Anschließende Schützung der Hydroxyfunktion, Ozonolyse der terminalen Doppelbindung mit reduktiver Aufarbeitung zum Alkohol und Überführung in das Iodid lieferte in 7 Stufen und 34 % Gesamtausbeute das C12-C16-Fragment von Disorazol B₁.

Der Aufbau des C7-C11-Segments gelang ausgehend von *cis*-2-Buten-1,4-diol durch Monoschützung, Sharpless-Epoxidierung und Oxidation des Alkohols zum 3-(4-Methoxybenzyloxymethyl)-oxiran-2-carbaldehyd. Es folgte eine Wittig-analoge Olefinierung zum Vinylidiodid mit anschließender Reduktion zum *E*-Vinylidiodid. Das C7-C11-Segment von Disorazol B₁ wurde in dieser Sequenz in 41% Gesamtausbeute und hoher optischer Reinheit erhalten.

Abstract

Peter M. Schäfer

Asymmetric Synthesis of Functionalized Tetrahydropyrane from 2-Methyl-8-oxabicycloketone and Synthesis of Enantiomerically Pure Disorazole-Segments

In this thesis the C14-C24-segment of (-)-Ratjadone and the C6-C12-segment of Lasonolide A were synthesized enantiomerically pure based on 2 α -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. After separation of the constitutional isomers („Early Racemic Switch“) the other isomer was likewise used in the syntheses of the C9-C17-segment of Leucascandrolide A.

Starting with racemic 2 α -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one, selective reduction to the keto-function, protection and asymmetric hydroboration with (Ipc)₂BH followed by PCC-oxidation the enantiomerically pure precursors were obtained. This enantiomerically pure 3 β -benzyloxy-2 α -methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-one provided the C6-C12-segment of Lasonolide A in 6 steps and 21% overall yield after the generation of the triethylsilylenolether and ozonolytic cleavage of the double bond. Using *E*-selective Takai-olefination, DIBALH-reduction from the ester-function to the aldehyde and last but not least stereoselective Grignard-reduction, the C14-C24-segment of (-)-Ratjadone was synthesized in 10 steps and 13% overall yield. Starting with the other constitutional isomer oxabicyclic 7 β -benzyloxy-6 α -methyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-one was built using Baeyer-Villiger-oxidation and ring cleavage by a *trans*-C-glycosidation with allyltrimethylsilane. Ozonolysis of the double bond, protection of the aldehyde and deoxygenation followed by Barton-McCombie gave the C9-C17-fragment of Leucascandrolide A in 11 steps and 13 % overall yield.

Furthermore the C7-C11 and C12-C16 fragments were synthesized to support the totalsynthesis of Disorazol B₁. Starting with 2,2-dimethyl-1,3-propandiol the enantiomerically pure side chain was obtained by mono protection, Dess-Martin-oxidation from the alcohol to the aldehyde and allylation with (-)-(Ipc)₂-allylborane. After protection of the hydroxygroup, ozonolytic cleavage of the double bond with reductive work up and transfer to a iodine the C12-C16-fragment of Disorazol B₁ was synthesized in 7 steps and 34% overall yield.

In order to synthesize the C7-C11-segment of Disorazol B₁ the 3-(4-methoxybenzyloxymethyl)-oxiran-2-carbaldehyde was generated from *cis*-2-buten-1,4-diol by mono protection, Sharpless-epoxidation and oxidation of the alcohol. The C7-C11-segment from Disorazol B₁ was obtained in high optical purity in 41% overall yield after Wittig-analogous olefination to a vinyl diiodide and a following reduction to the *E*-vinyl iodide.

Schlagworte: Tetrahydropyrane – Oxabicyclen - Disorazol

Keywords: Tetrahydropyranes – Oxabicycles - Disorazole

Für meine Eltern

Das schönste Glück des denkenden Menschen ist, das Erforschliche erforscht zu haben und das Unerforschliche zu verehren.

Johann Wolfgang von Goethe

Danksagung

Für die interessante Themenstellung und die freundliche Unterstützung während dieser Arbeit sowie für die Förderung während des Studiums möchte ich Herrn Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc herzlich danken.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. H. Meyer für die Übernahme des Korreferats und für interessante Diskussionen während der vergangenen Jahre.

Vielen Dank an Frau E. Mettig und Frau G. Haß für die unbürokratische Zusammenarbeit und große Unterstützung in organisatorischen Belangen.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich für die gute Zusammenarbeit und den Spaß während dieser Arbeit danken, besonders meinen ehemaligen Laborkollegen Carolina Martinez, Marc Schinner, Oliver Gaertzen, Jens Holzgrefe und Lars Ole Haustedt.

Für ihre Hilfsbereitschaft und das wirklich nette Arbeitsklima möchte ich Ulrike Eggert danken.

Für die sorgfältige Korrektur der vorliegenden Arbeit danke ich Lars Ole Haustedt, Ingo Hartung, Jens Holzgrefe und Marc Schinner.

Dr. E. Hofer und den Mitarbeitern der Spektroskopie danke ich für ihre Geduld und unermüdliche Meßtätigkeit sowie Herrn Herre für die Ausführung diverser Sonderanfertigungen.

Den Praktikanten Heike Wegmeyer und Marc Nicolaus danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung präparativer Arbeiten im Rahmen des F-Praktikums.

Für die hervorragende Zusammenarbeit und die hilfreichen Diskussionen gilt mein Dank der Disorazol-Gruppe Lars Ole Haustedt, Ingo Hartung und Mike Kleinert.

Für die Hilfe bei Lösungen von Computer-Problemen und Berechnungen von Molekülen möchte ich besonders Lars Ole Haustedt danken.

Für die moralische Unterstützung und die Freundschaft möchte ich Marc Schinner, Jochen Weiß, Ralf Meier, Atussa Raoufian und besonders Niels Bredemeyer danken.

Meiner Freundin Melanie danke ich von Herzen für ihre Geduld und ihre tatkräftige und moralische Unterstützung während der letzten Monate.

Auf meinem bisherigen Lebensweg habe ich mich immer auf die uneingeschränkte Hilfe meiner Familie verlassen können. Ohne sie hätte ich vieles nicht erreicht. Dafür werde ich immer dankbar sein.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Vorbemerkung.....	II
1. Einleitung.....	1
1.1 Wirkstoffe aus Myxobakterien und marinen Schwämmen	1
1.2 Vorkommen und Isolierung von Ratjadon, Disorazolen, Leucascandrolid A und Lasonolid A.....	3
1.3 Biologische Aktivität von Ratjadon, Disorazolen, Leucascandrolid A und Lasonolid A	4
2. Die [3.2.1]-Oxabicyclen in der Synthese.....	5
2.1 Desymmetrisierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.....	7
2.2 Der methylierte Bicyclus: Vom Racemat zum synthetischen chiralen Pool.....	8
3. Aufgabenstellung	15
4. Asymmetrische Synthese des C14-C24-Segments von Ratjadon.....	16
4.1 Struktur von Ratjadon.....	16
4.2 Veröffentlichte Synthese.....	17
4.3 Synthese des C14-C24 - Segments von Ratjadon	20
4.3.1 Allgemeine Überlegungen zum Oxabicyclen-Konzept.....	20
4.3.2 Das Synthesekonzept.....	21
4.3.3 Darstellung des diastereomerenreinen 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons.....	22
4.3.4 Reduktion zum äquatorialen Alkohol.....	22
4.3.5 Racematspaltung	24
4.3.6 Chemodifferenzierte Tetrahydropyraneinheit.....	25
4.3.7 Aufbau der (<i>E</i>)-konfigurierten Doppelbindung.....	27
4.3.8 Generierung des Stereozentrums an C16.....	28
4.3.9 Debenzylierung zum Diol.....	31
4.3.10 Konformationsanalyse von Ratjadon.....	32
4.3.11 Zwischenergebnis.....	33
5. Leucascandrolid A.....	35
5.1 Struktur von Leucascandrolid A.....	35
5.2 Veröffentlichte Synthese.....	35
5.3 Retrosynthetische Überlegungen zu Leucascandrolid A.....	38
5.4 Darstellung des C9-C17-Segments von Leucascandrolid A.....	40
5.4.1 <i>trans</i> -C-Glycoside.....	40
5.4.2 Generierung von <i>trans</i> -C-Glycosiden.....	41
5.4.3 Aufklärung der Konformation.....	43
5.4.4 C-Glycosidierung des Lactons mit gleichzeitiger Veresterung.....	44
5.4.5 Ozonolyse und Schützung des Aldehyds.....	44
5.4.6 Entfernung der Benzylschutzgruppe und Desoxygenierung.....	47
5.4.7 Zwischenergebnis.....	48
6. Disorazol B1-Segmentsynthese C7-C11.....	49

6.1 Strukturen der Disorazole.....	49
6.2 Veröffentlichte Synthese.....	50
6.2.1 Segmentsynthese von Meyers.....	50
6.3 Retrosynthese von Disorazol B1.....	52
6.4 Aufbau des C7-C11-Fragments.....	54
6.4.1 Darstellung des C7-C11 Epoxidfragments.....	54
6.4.2 Zwischenergebnis.....	60
7. C12-C16 Seitenkette von Disorazol B1.....	60
7.1 Darstellung der C12-C16 Seitenkette von Disorazol B1.....	60
7.1.1 Zwischenergebnis.....	63
8. Zusammenfassung und Ausblick.....	64
9. Allgemeine Bemerkung.....	69
10. Versuche.....	71
Lebenslauf	

abs.	absolut	(Ipc) ₂ BH	Diisopinocampheylboran
Ac	Acetyl	IR	Infrarot
AcO	Acetat	Lsg.	Lösung
AIBN	2,2`-Azobisisobutyronitril	M	Molar
Bn	Benzyl	Me	Methyl
Bu	Butyl	MeCN	Acetonitril
BuLi	Buthyllithium	MeOH	Methanol
catal	katalytisch	min	Minute
COSY	Correlation Spectroscopy	MS	Massenspektroskopie
CH	Cyclohexan	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
d	Tag	NaBH ₄	Natriumborhydrid
DC	Dünnschichtchromatographie	PE	Petrolether
DCM	Dichlormethan	Ph	Phenyl
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon	rac	racemisch
dest.	destilliert	rf	Rückfluß
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	RT	Raumtemperatur
DMF	Dimethylformamid	Sdp.	Siedepunkt
DMS	Dimethylsulfid	SmI ₂	Samariumdiiodid
DNA	Desoxyribonukleinsäure	Smp.	Schmelzpunkt
ee	Enantiomerenüberschuß	TBDMS-Ether	tert.-Butyldimethylsilyl-Ether
eq	Äquivalent	TBDMSCl	tert.-Butyldimethylsilylchlorid
Et	Ethyl	TES	Triethylsilyl
Et ₂ O	Diethylether	THF	Tetrahydrofuran
EtOAc	Essigsäureethylester	THP	Tetrahydropyran-Einheit
EtOH	Ethanol		
g	Gramm		
ges.	gesättigt		
h	Stunde		
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation		
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence		
Hz	Hertz		
i-PrOH	Isopropylalkohol		
Ipc	Isopinocampheyl		
IR	Infrarot-Spektroskopie		
LDA	Lithiumdiisopropylamin		
LiDTBP	Lithiumditertertbutylbiphenyl		
Lit.	Literatur		

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1998 bis April 2001 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc angefertigt.

Die stereochemische Notation in dieser Arbeit folgt den Konventionen von Maehr (Abb. I).^a

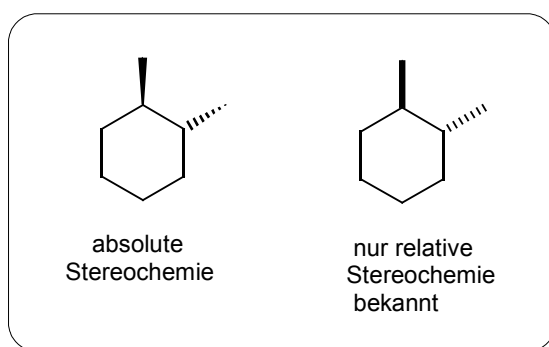


Abb. I: Modifizierte Notationskonvention nach Maehr

Demnach werden verstärkte oder unterbrochene Keile zur Darstellung der absoluten Konfiguration verwandt, während verstärkte oder unterbrochene Linien zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration gebraucht werden. Zusätzlich werden racemische Verbindungen bei der Benennung durch den vorangestellten Zusatz **rac** gekennzeichnet.

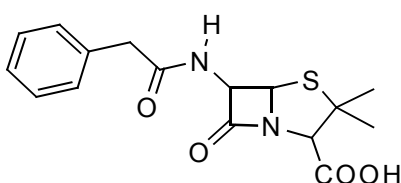
Die Zentren in Fragmenten, die zum Aufbau von Naturstoffen dienen, werden in dieser Arbeit entsprechend ihrer Position in diesen Verbindungen numeriert und nicht den IUPAC-Regeln folgend.

^a Maehr, H. J. *Chem. Ed.*, **1985**, 62, 114.

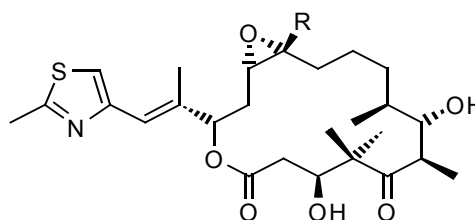
1. Einleitung

1.1 Wirkstoffe aus Myxobakterien und marinen Schwämmen

Neben Pflanzen, die seit Jahrtausenden bewährte Wirkstoffe liefern, sind bislang nur wenige Gruppen von Mikroorganismen bekannt, die pharmakologisch interessante Substanzen produzieren. Aus Bakterien und niederen Pilzen gewonnene Sekundärmetabolite weckten in jüngster Zeit das wissenschaftliche Interesse. Einige Substanzen mikrobiellen Ursprungs haben bereits großes Ansehen in der pharmazeutischen Industrie erlangt (Penicillin, Epothilon¹, Sorangicin A²) (Abb.: 1).



Penicillin G



**Epothilon A: R = H;
Epothilon B: R = Me**

Abbildung 1: Pharmaka mikrobiellen Ursprungs

Zu diesen Wirkstoffen mikrobiellen Ursprungs zählen die Disorazole³ und Ratjadon⁴ (Abb.: 2), die wie Epothilon oder Sorangicin A aus Myxobakterien⁵ der Gattung *Sorangium cellulosum* isoliert wurden.

Eine weitere Quelle biologisch aktiver Naturstoffe sind marine Organismen. Herausragende Vertreter sind zum Beispiel die Phorboxazole,⁶ Spongistatine⁷ und Bryostatine,⁸ die aus marinen Schwämmen gewonnen werden und eine cytostatische Aktivität im subnanomolaren

1 Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, G.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiotics* **1995**, 48, 33.

2 a) Jansen, R.; Wray, V.; Irschik, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6031.; b) Jansen, R.; Schomburg, D.; Wray, V.; Irschik, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 111.

3 Jansen, R.; Irschik, H.; Wray, V.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759.

4 Schummer, D.; Gerth, K.; Irschik, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 685.

5 Myxobakterien gehören zu Mikroorganismen, die antibakterielle und fungizid wirkende Sekundärmetabolite erzeugen. Diese Bakterien befindet sich vorwiegend in der Erde, Salzböden, Vulkanschlake und auf verrottendem Pflanzenmaterial, wo sie als Mikroräuber leben. Sie sind gram-negative einzellige Bakterien, die an den Phasengrenzflächen gleitende Bewegungen ausführen können. Ihre Länge beträgt 3-6 µm mit einem Durchmesser von 0.7-1.0 µm. Einen Überblick gibt Rosenberg, E. *Myxobacteria, Development and Cell Interactions* Springer-Verlag, New York, **1984**.

6 a) Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8126; b) Searle, P. A.; Molinski, T. F. J.; Brzezinski, L. J.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9422; c) Molinski, T. F. *J. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7879.

7 Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R. *Chem. Commun.* **1993**, 1166.

8 a) Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 812; b) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846.

Bereich besitzen.

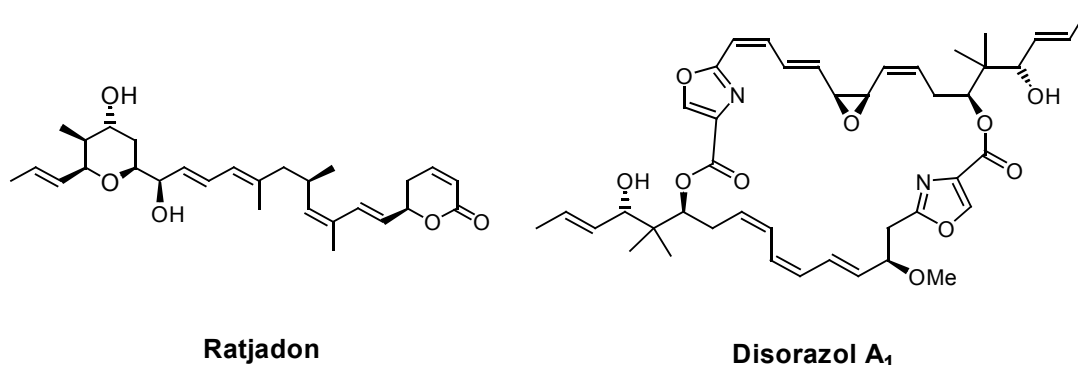


Abbildung 2: Aus Myxobakterien isolierte Naturstoffe

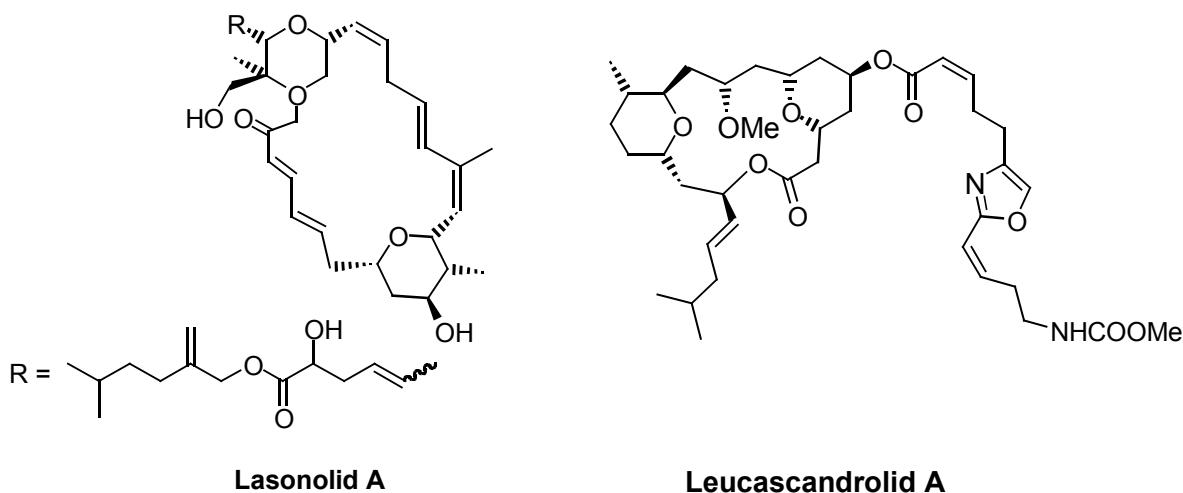


Abbildung 3: Aus Schwämmen isolierte Naturstoffe

Leucascandrolid A⁹ und Lasonolid A¹⁰ stellen ebenfalls aus Schwämmen isolierte, interessante Wirkstoffe mit einer biologische Aktivität im mikromolaren bzw. nanomolaren Bereich dar (Abb.: 3).

Moleküle und Molekülsegmente dieses Typs dienen daher als Leitstrukturen in der Arzneimittel-Forschung.

In diesen Naturstoffen treten häufig wiederkehrende Strukturelemente wie z. B. Substrukturen von C-Glykosiden,¹¹ substituierte Tetrahydropyraneinheiten bzw. Polyketide auf. Die

⁹ D'Ambrosio, M.; Guerrieo, A.; Debitus, C.; Pietra, F. *Helvetica Chimica Acta*, **1996**, 79, 51.

¹⁰ Horten, P. A.; Koehn, F.E.; Longley, R. E.; McConnell, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6015.

¹¹ C-Glykoside liegen vor, wenn das Sauerstoffatom der *exo*-glycosidischen Bindung eines beliebigen O-Glycosids durch ein Kohlenstoffatom ersetzt ist. Weitere *exo*-cyclische Substituenten dürfen nur Kohlenstoff, Wasserstoff sowie Hydroxygruppen sein, wobei mindestens eine OH-Gruppe an dem Ring gebunden ist.

Tatsache, daß diese Substrukturen zum Teil selbst biologische Aktivität aufweisen, macht auch die auf dem Weg zur Totalsynthese hergestellten Fragmente interessant. Durch die enantioselektive Darstellung solcher Substrukturen wird außerdem die Möglichkeit der Derivatisierung einer Leitstruktur ermöglicht. Dieses ist nur über chemische Synthese, nicht aber über biologische Fermentationstechniken möglich.

1.2 Vorkommen und Isolierung von Ratjadon, Disorazolen, Leucascandrolid A und Lasonolid A

Höfle¹² *et al.* konnten aus den Kulturmedien von Myxobakterien⁴ der Gattung *Sorangium cellulosum* mehrere neuartige Naturstoffe extrahieren. Den ersten Wirkstoff erhielten sie aus einem Bakterium mit der Bezeichnung So ce 360. Der Mikroorganismus entstammt aus einer Bodenprobe bei Cala Ratjada (Mallorca, Spanien)¹³ und wurde nach dem Fundort Ratjadon genannt. Die biotechnologische Herstellung erfolgt heute in 100 Liter-Reaktoren. Die Ausbeuten betragen 0.85 g Ratjadon pro 60 l Biomasse bei einer Kultivierungsdauer von 10 Tagen.

Eine weitere Klasse von Myxobakterien (Bezeichnung So ce 12) öffnete den Zugang zu den Disorazolen. Auch sie entstammen der Gattung *Sorangium cellulosum*. Entdeckt wurden sie als Nebenprodukt bei der Isolierung des hochgradig biologisch aktiven Sorangicin A.^{14,15} Der Rohextrakt von 560 g dieser Myxobakterien ergab nach nochmaliger Aufarbeitung ein Gemisch der 29 verschiedenen Disorazolen (6.7g, 1.2 % der Rohmasse), die in stark unterschiedlichen Anteilen isoliert wurden. Als Hauptprodukt wurden letztlich 4.6g Disorazol A₁ (70 %) erhalten, während andere Disorazole nur in Milligramm-Mengen gewonnen werden konnten.

Leucascandrolid A wurde 1996 aus einem kalkhaltigen Schwamm der Gattung *Leucascandra caveolata* isoliert, der an der Nordwest-Küste Caledoniens beheimatet ist. Aus 240 g Trockengewicht des Schwamms wurden 70 mg Leucascandrolid A gewonnen ($2.9 \cdot 10^{-4}$ % der eingesetzten Trockenmasse).

Lasonolid A ist ein aus dem karibischen Seichtwasserschwamm *Forcepia sponge*¹⁶

¹² GBF Braunschweig (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung).

¹³ Gerth, K.; Schummer, D.; Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H. *J. Antibiotics*, **1995**, 49, 973.

¹⁴ in vitro Versuche zeigten eine wachstumshemmende Wirkung auf verschiedene Tumorzellen. Für weitere Informationen: Gerth, K.; Höfle, G.; Jansen, K.; Irschik, H.; Reichenbach, H. *J. Antibiotics*, **1987**, 40, 7.

¹⁵ a) Jansen, R.; Wray, V.; Irschik, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6031.; b) Jansen, R.; Schomburg, D.; Wray, V.; Irschik, H.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 111.

¹⁶ PerVan Soest, R. W. *Stud. Fauna Curacao Caribb. Isl.* **1984**, 66,1.

gewonnener Naturstoff, der von McConnell *et al.* 1994 charakterisiert wurde. Der Masseanteil des Wirkstoffes beträgt $2.3 \cdot 10^{-3} \%$. Das entspricht 23 mg pro 1 kg Rohmaterials.

1.3 Biologische Aktivität von Ratjadon, Disorazolen, Leucascandrolid A und Lasonolid A

Die Tests auf biologische Aktivität ergaben, daß Ratjadon eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von Hefe- und Pilzkulturen besitzt. Die "Minimale-Hemm-Konzentration" (MIC: minimum inhibitory concentration) liegt zwischen 0.04 und 0.6 µg/ml. In weiteren Untersuchungen zeigte sich auch eine Sensibilisierung von Tierzellen. So liegt der IC₅₀ Wert (Halbmaximale Wachstumshemmungs-Konzentration) bei Mauszellen (L929) bei 50 pg/ml und bei HeLa-Zellen¹⁷ (KB3.1) bei 40 pg/ml. Neuere Ergebnisse weisen hemmende Aktivität auf weitere Tumorzelllinien nach. Hier zeigte Ratjadon bereits in einer Konzentration von ca. 5 nM eine Wirkung.¹⁸ Das Absinken der Zellvitalität war hierbei nicht sehr ausgeprägt (geringe Cytotoxizität), das Absinken der Zellzahl allerdings erheblich.

Disorazole haben sowohl in Tierzellkulturen als auch bei Zellkulturen menschlichen Ursprungs bemerkenswerte biologische Aktivitäten gezeigt. Sie wirken auf Mikrotubuli, indem sie die Tubulinpolymerisation hemmen. In mitotischen Zellen führen die Disorazole zur Ausbildung anomaler multipolarer Spindelapparate. Weiterhin ist Disorazol A₁ aktiv gegenüber einer Vielzahl von Fadenpilzen verschiedener taxonomischer Gruppen im Bereich von 0.1-1 mg/ml, extrem cytotoxisch gegenüber einigen kultivierten Tierzelllinien, jedoch inaktiv bei Bakterien. Auch auf Hefezellen zeigt Disorazol A₁ keine Aktivität. Die Cytotoxizität gegen einige Tier- und menschliche Zelllinien (Maus-Fibroblasten L 929, MIC 3 pg/ml; HeLa Zellen ATCC CCL 2, MIC 30 pg/ml) übersteigt alle Werte der bislang von der GBF getesteten Naturstoffe.

Leucascandrolid A hat starke antifungale, toxische und cytotoxische Eigenschaften im mikromolaren Bereich (in vitro Test auf KB Kehlkopfkrebs und P388 Leukämie-Zellen IC₅₀ 0.05-0.25 µg/ml). Es wirkt ebenfalls gegen *Candida albicans*.¹⁹ Biologische Untersuchungen ergaben, daß sowohl der Makrolactonring als auch die Oxazol-Seitenkette biologisch aktiv sind, wobei der Makrolactonring cytotoxische und die strukturell weniger anspruchsvolle Oxazol-Seitenkette antifungale Eigenschaften besitzt.

17 Äußerst aggressiv wachsendes Uteruskarzinom, das aus einem Stück Gebärmutter von Henrietta Lack 1951 entfernt wurde.

18 Merk KGaA, Forum Biotechnologie, Neue Methoden und Anwendungen, Abstract, Kasper C. Universität Hannover, 2000; <http://www.merck.de/german/services/bioprocessing/kasper.html>.

19 Pilz, der das menschliche Verdauungssystem befällt.

Lasonolid A wirkt in vitro antiproliferativ gegen humane A-569 Lungenkrebszellen (IC₅₀ = 40 ng/ml) und P-388 murine Leukämiezellen (IC = 2 ng/ml).²⁰

2. Die [3.2.1]-Oxabicyclen in der Synthese

Die [4+3]-Cycloaddition²¹ an cyclischen 1,3-Dienen stellt wegen ihrer hohen Konvergenz und Regioselektivität eine präparativ wertvolle Methode dar, um zu bicyclischen Ketonen, die durch die Wahl der Substrate bereits vielseitig funktionalisiert sein können, zu gelangen. Die Generierung der sauerstoffstabilisierten Oxyallylkationen kann beispielsweise aus α -halogenierten Butanonem bzw. homologen Ketonen erfolgen, wodurch siebengliedrige cyclische Ketone bzw. α -Alkyl-substituierte Ketone (Abb.: 4) zugänglich sind.²²

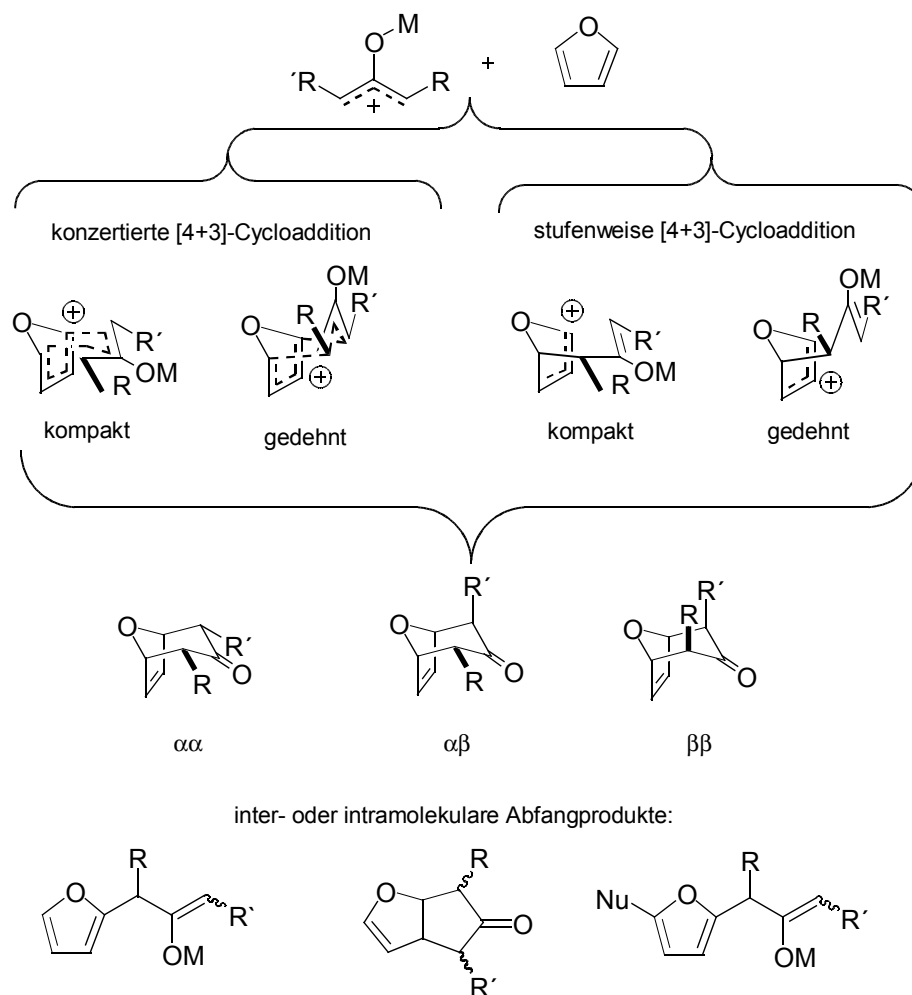


Abbildung 4: Übergangszustände und Produkte bei der [4+3]-Cycloaddition

²⁰ Siehe Beck, H. Dissertation **1998**, Universität Hannover.

²¹ Reviews zu diesem Thema: a) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. Reactions* **1997**, 51, 35; b) Harmata, M. *Adv. Cycloadd.* **1997**, 4, 41 c) Chiu, P.; Lautens, M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190.

²² Umfassende Übersicht zu [4+3]-Cycloadditionen a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 819; b) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. Reactions* **1983**, 29, 163; c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 29.

In der [4+3]-Cycloaddition reagiert ein 1,3-Dien mit der $2\pi(3C)$ - Allylkomponente, die isoelektronisch zu dem in der Diels-Alder-Reaktion verwendeten Dienophil ist (Abb.: 4). Der Mechanismus ist stark von der Nukleophilie des konjugierten Diens und der Elektrophilie der Allylkomponente abhängig. Die Substituenten haben einen Einfluß auf die räumliche Anordnung des Moleküls. Für den stereochemischen Verlauf spielt außerdem das Lösungsmittel eine Rolle.

Durch die Wahl des cyclischen 1,3-Diens kann letztlich die Funktionalisierung der Brücke variiert werden.^{23,24}

Schon bei der *meso*-Stammverbindung 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**3**) sind alle prochiralen Kohlenstoffatome des C7-Grundkörpers für eine Vielzahl von Transformationen (Abb. 5) vorbereitet und bieten daher ideale Derivatisierungs-Möglichkeiten:

1. Die Doppelbindung kann epoxidiert, dihydroxyliert, hydrometalliert, oxidativ gespalten oder halogeniert werden.
2. Die Ketofunktion kann stereoselektiv reduziert, Nukleophile können addiert werden.
3. Die Spaltung verschiedener Bindungen ermöglicht die Bildung 5-, 6- oder 7-gliedriger Ringe²⁵ bzw. acyclischer Polyketide.²⁶
 - i) 5-Ringe werden erhalten durch oxidative Öffnung am Carbonylzentrum (Baeyer-Villiger-Oxidation)
 - ii) 6-Ringe ergeben sich sowohl durch symmetrische Spaltung der Doppelbindung (Ozonolyse) als auch über eine „Asymmetrische-Hydroborierungs-Oxidations-Route“
 - iii) 7-Ringe entstehen durch Lewissäure oder Hydrid-Reagenzien vermittelte Öffnung der Etherbrücke
4. Ebenfalls besteht die Möglichkeit, acyclische Polyacetate durch Spaltung der Doppelbindung und Etherbrücke darzustellen.

23 Proemmel, S. Universität Hannover, Dissertation in Vorbereitung.

24 Wittenberg, J. Universität Hannover, Dissertation **1998**.

25 Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4611.

26 Yadav, J. S.; Rao, C. S.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717.

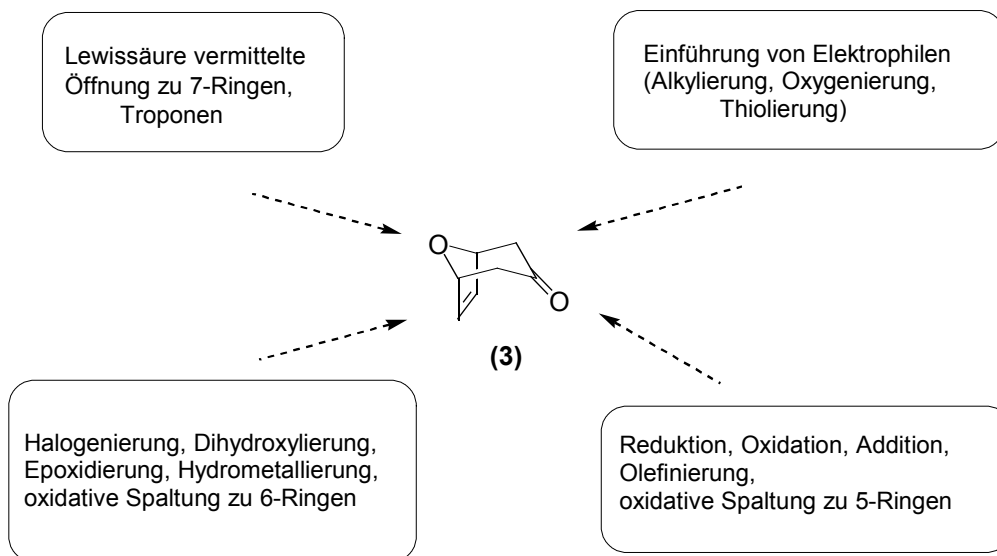


Abbildung 5: Derivatisierungsmöglichkeiten von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Die synthetisch bedeutendste Anwendung liegt sicherlich in der Funktionalisierung zu Tetrahydropyraneinheiten und Polyketiden. Durch die Verwendung von verschiedenen substituierten Oxabicyclen besteht die Möglichkeit, verschiedene in Naturstoffen vorkommende Tetrahydropyrane darzustellen.

2.1 Desymmetrisierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

In der Literatur werden verschiedene Strategien für Desymmetrisierungen vorgestellt, u.a. Pd-katalysierte und enzymatische Methoden (Abb.: 6).^{27,28}

Es sei unter den in der Arbeitsgruppe von Professor H. M. R. Hoffmann erarbeiteten Desymmetrisierungen von oxabicyclischen Ketonen auf einige besonders hingewiesen. Diese Methoden werden am *meso*-Oxabicyclus **3** aufgezeigt.

Das *meso*-Diacetat **21**, das in drei Stufen aus dem *meso*-Oxabicyclus **3** erhältlich ist, wurde durch eine enzymatische Reaktion zum Monoacetat **22** hydrolysiert.²⁹ Die asymmetrische Deprotonierung mit einer chiralen Lithiumamidbase ermöglicht den Zugang zum α -Hydroxy-oxabicycloketon **23** (Abb.: 6, Route B; s. u.).²⁷

²⁷ Überblick in Rose, I.; Dissertation, Universität Hannover, **1997** und darin zitierte Literatur.

²⁸ Mohar, B.; Kobe, J.; Koomen, G. J. *Synlett* **1997**, 1467.

²⁹ a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7695; b) Vakalopoulos, A.; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 926.

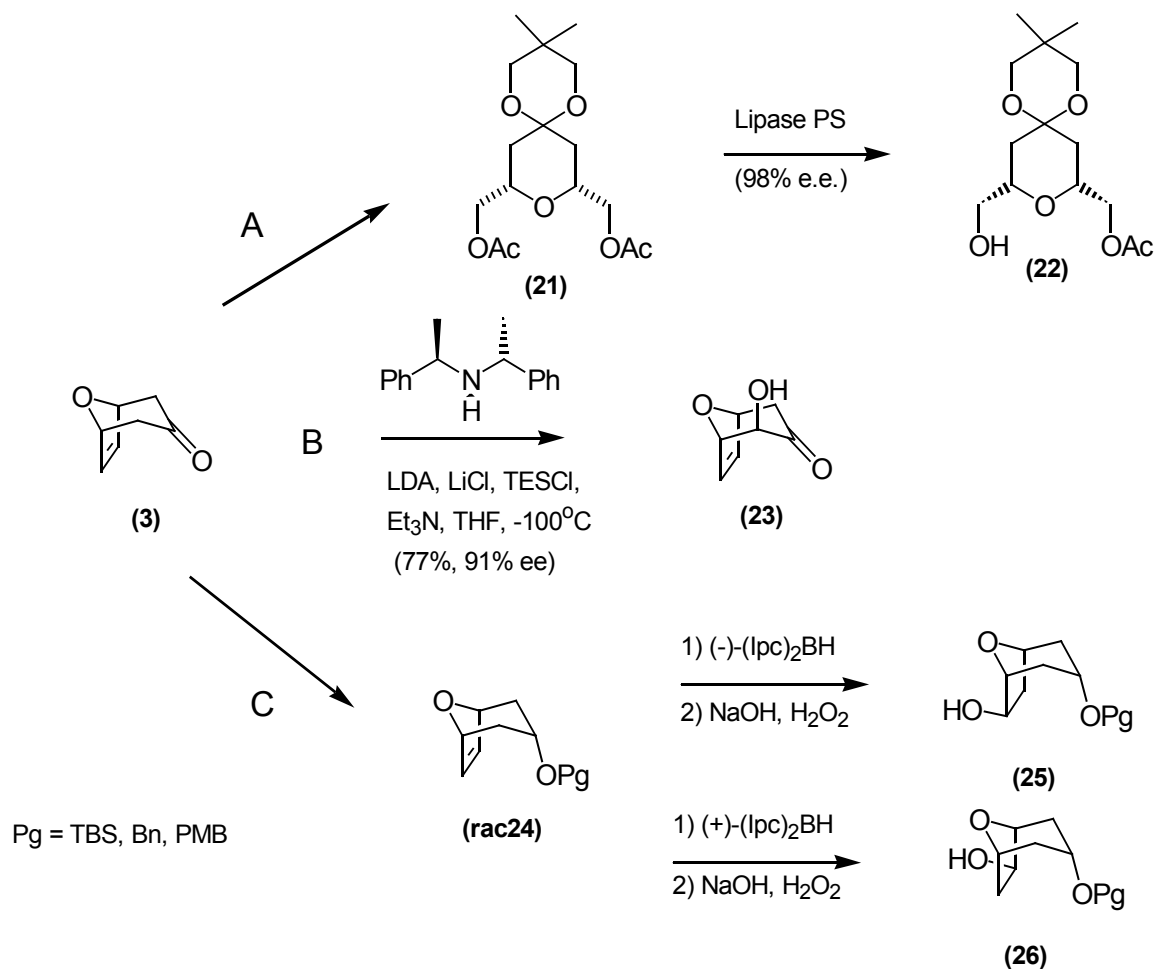


Abbildung 6: Desymmetrisierung

Ein weiteres Konzept zur Desymmetrisierung von Oxabicycloketonen ist die von Brown *et al.* entwickelte asymmetrische Hydroborierung mit chiraalem Diisopinocampheylboran (Abb: 6, Weg C).^{30, 31, 32, 33} Hierbei werden wohlfeile, enantiomerenreine Bor-Reagenzien verwendet, die es ermöglichen, beide isomeren Alkohole **25** und **26** in hoher optischer Reinheit darzustellen. Die im Substrat vorhandene stereochemische Information wird hierbei vom Reagenz vollständig übersteuert (vollständige Reagenzkontrolle).

Ebenfalls ein Vorteil der enantioselektiven Hydroborierung ist die gute Reproduzierbarkeit der Reaktionsbedingungen, die das *Scale up* erleichtern.

2.2 Der methylierte Bicyclus: Vom Racemat zum synthetischen chiralen Pool

Enantiomerenreine Verbindungen und die Entwicklung neuer asymmetrischer Synthesen sind

30 Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc.* **1996**, 1931.

31 Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14929.

32 Brown, H. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4059.

33 Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1727.

nicht nur für den synthetisch arbeitenden Chemiker, sondern auch für die pharmazeutische Industrie von großer Bedeutung. Für die Darstellung optisch reiner Verbindungen stehen grundsätzlich drei Möglichkeiten zur Verfügung. Als erstes ist die Derivatisierung von Startmaterialien aus dem „chiralen Pool“ zu nennen.³⁴ Diese Methode dient seit langem als Grundstein für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen.

Die zweite beruht auf der Überführung einer prochiralen Verbindung in ein Enantiomer durch enantioselektive Reaktionen. Um diese Art enantioseliktiver Reaktionen durchzuführen, werden chirale Reagenzien und Katalysatoren benötigt.

Als letztes sei die Enantiomerentrennung erwähnt. Sie kann durch kinetische Racematspaltung oder durch Überführung in Diastereomere mit einem optisch aktiven Hilfsreagens erfolgen.

Im folgenden soll eine Variation diskutiert werden, die in diesem Zusammenhang das Oxabicyclen-Konzept bietet.³⁵ Als Beispielverbindung dient hierbei der in äquatorialer oder axialer Position methylierte Oxabicyclus **rac 1** bzw. **rac 2** (Abb.: 7).³⁶

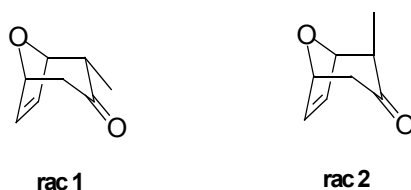


Abbildung 7: Äquatorial- und axial-methylierter Oxabicyclus

Diese jeweils als Racemat vorliegenden Moleküle können durch die Ausnutzung des „Early Racemic Switch“^{37,38,39} auf einer frühen Stufe unter Verwendung einer asymmetrischen Hydroborierung getrennt werden. In diesem Fall werden die enantiomerenreinen Verbindungen durch eine Kombination der Punkte zwei und drei erhalten (siehe oben). Die Racematspaltung ist in diesem Fall kein zusätzlicher Schritt, sondern ein zur Synthese gehörendes Element und geschieht über die Darstellung von Diastereomeren oder

34 Seebach, D.; Kalinowski, H. -O. *Chem. Techn. Lab.* **1976**, 24, 415.

35 Misske, A.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3313.

36 a) Treu, J. Dissertation, Universität Hannover, **1998** b) Kim, H. Dissertation, Universität Hannover, **1999**; c) Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001; d) Darstellung nach Kim, H.: Lithium-(+)-bis[(R)-1-Phenylethyl]amid, Methyljodid, 69 %, 81 % ee.

37 Misske, A., Dissertation, Universität Hannover **1999**.

38 Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1998**, 21, 83.

39 Das Konzept des „Early Racemic Switch“ beruht auf der bewußten Nutzung nicht enantiomerenreinen Startmaterials. Es wird besonders auf die zweckmäßige ökonomische und ökologische Verwendung beider Enantiomere Wert gelegt. Ein „Racemic Switch“ wird als „Wiederentwicklung eines Wirkstoffes in enantiomerenreiner Form, der vorher nur als Racemat vorlag“ beschrieben.

Konstitutionsisomeren (Abb.: 8).

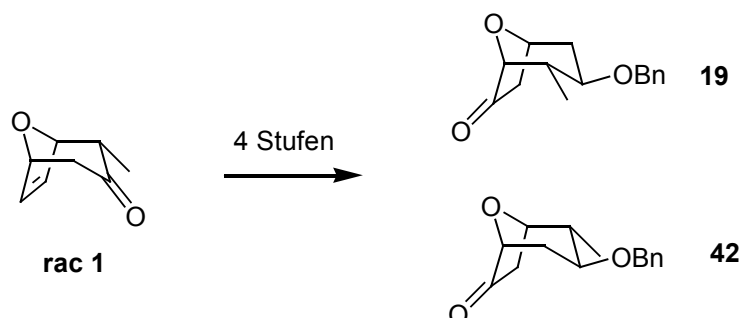


Abbildung 8: Der „Early Racemic Switch“ am Beispiel des Bicyclus mit äquatorialer Methylgruppe

Durch Wahl der verschiedenen Bicyclen und Anfangsreaktionen ist somit eine große Zahl an optisch aktiven Verbindungen zugänglich. Desweiteren sind Variationen durch Reduktion sowohl zum axialen als auch zum äquatorialen Alkohol möglich (Abb. 9).⁴⁰

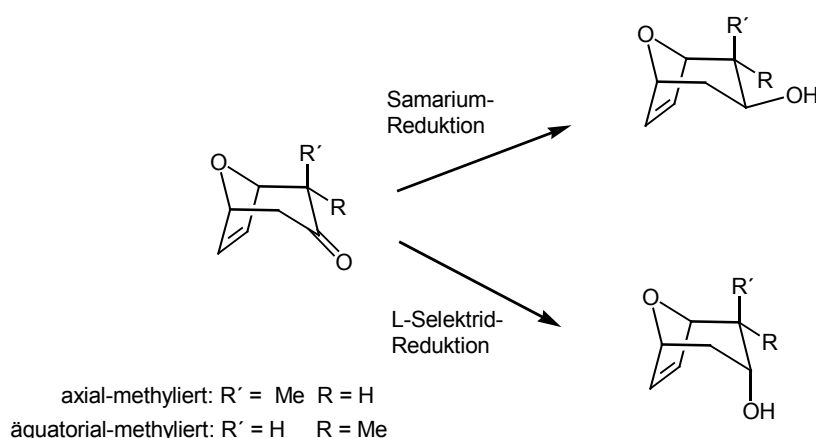


Abbildung 9: Stereoselektive Reduktion

Allein durch Auswahl der Edukte sind im Zuge einer Racematspaltung 16 C-Glycosid-Verbindungen darstellbar. Durch weitere im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann entwickelte Reaktionstypen können aus den so erhaltenen Verbindungen geöffnete, voll funktionalisierte, enantiomerenreine Verbindungen dargestellt werden. Zum Beispiel bietet sich die Öffnung der cyclischen Acetale an, um zu Polypropionaten (Abb.: 9b) zu gelangen,⁴¹ die für Synthesen vieler Naturstoffe Anwendung fanden (s. Abb.: 10).⁴²

40 a) Cummins, W. J.; Drew, M. G. B.; Mann, J.; Walsh, E. B. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans 1* **1983**, 167; b) Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4650.

41 Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, 2, 177; und darin zitierte Literatur.

42 O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **12**, 1, und darin zitierte Literatur; weitere Lit. für Naturstoffe dieser Art: a) Rychnovsky, S. D.; Richardson, T. I.; Rogers, B. N. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2925; b) Rychnovsky, S. D.; Hoye, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753; c) Rychnovsky, S. D.; Poss, C. S.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3360; d) Hayakawa, H.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 707; e) Panek, J.

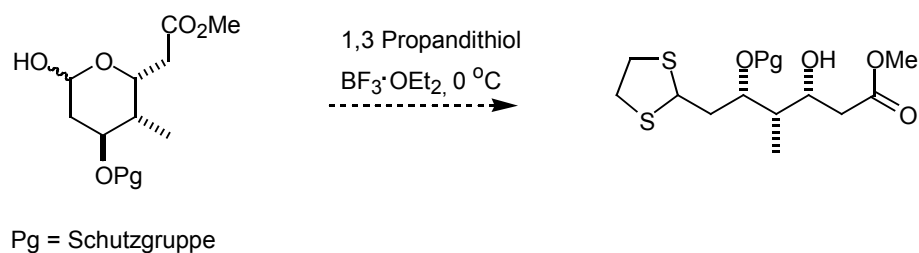


Abbildung 9b: Öffnung der THP-Einheit zum Polypropionat

Das Oxabicyclenkonzept eröffnet den Zugang zu insgesamt acht unterschiedlichen enantiomerenreinen THP-Einheiten ausgehend vom äquatorial methylierten Bicyclus **rac 1** und somit zu acht weiteren offenkettigen Verbindungen, die multiple Aldoladditions-Äquivalente darstellen. Diese haben in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und sind durch eingehende Untersuchungen in der Literatur bekannt (Abb.: 12).⁴³

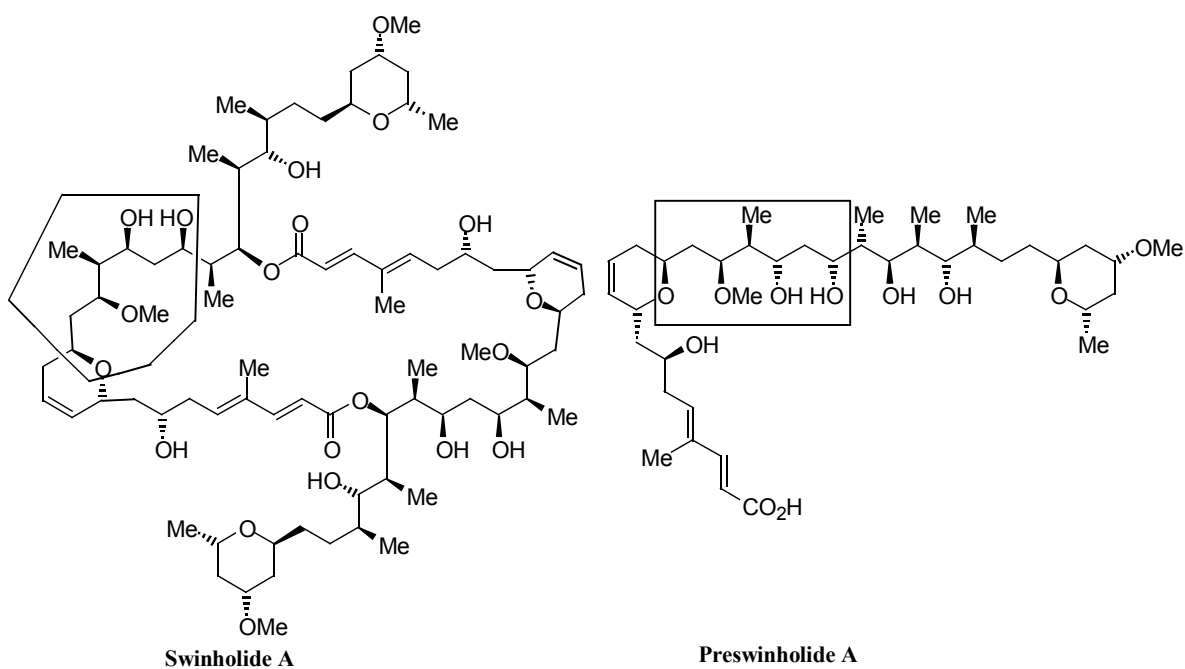


Abbildung 10: Naturstoffe basierend auf Polypropionaten

Die gleiche Anzahl an Verbindungen ergibt sich aus dem axial methylierten Bicyclus **rac 2** (siehe Abb.: 13). Somit besteht eine vielseitige Darstellungsmöglichkeit von Fragmenten

S.; Beresis, R. T.; Celatka, C. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6494.

43 a) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Organic Reactions* edited by Paquette, L. A. *et al.* Wiley, Chapter 1, 51, **1997**;
b) Nelson, S. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 357; c) Machajewski, T. D.; Wong, C. H. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1406.

prominenter Naturstoffe,⁴⁴ wie z.B. Bafilomycin A₁,⁴⁵ Sorangicin A,² Lasonolid A¹⁰ (s.o.) oder Concanamycin F⁴⁶ und Spongistatin⁴⁷ (siehe Abb.: 11).

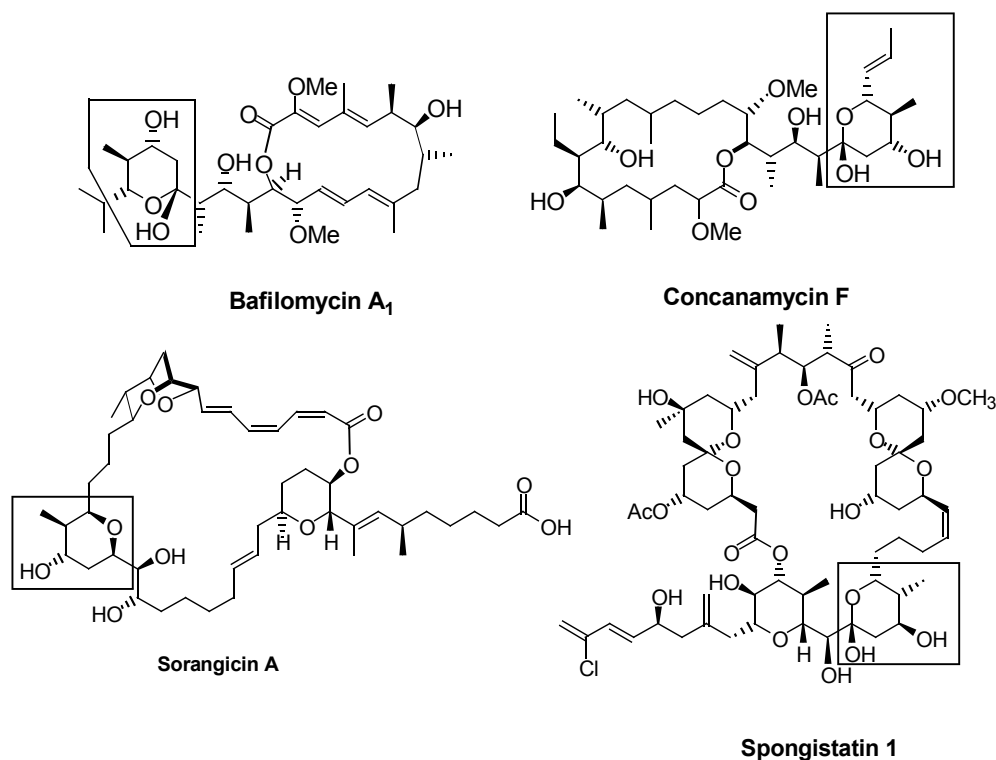


Abbildung 11: Naturstoffe mit mono-methylierten-THP-Einheiten

Dieser Ansatz vereint Kombinatorik und stereochemische Diversität, in dem Verzweigungspunkte in linearen Sequenzen wertvolle Variationen zur Darstellung von Naturstoffsegmenten erzeugen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Oxabicyclenkonzept beginnend vom Stammsystem und methylierten Oxabicyclus vielseitige Synthesen von Polyketiden und Kohlenhydratbausteinen bietet, z. B. die Darstellung von 16 oxabicyclischen Stereotetraden und 16 Tetrahydropyran-Stereotetraden. Damit werden Probleme der Synthese vieler Polyketide, Pyranosen und C-Glycoside gelöst (Abb.: 12 und 13). Weitere Lösungsansätze werden in dieser Arbeit behandelt.

44 Einige ausgewählte Naturstoffe: a) Evans, D. A.; Ripin, D. H. B.; Halstead, D. P.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816; b) Fujiwara, K.; Murai, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770; c) Seto, H.; Akao, H.; Furihata, K.; Otake, N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2667; d) Bindseil, K. U.; Zeek, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5487; e) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1166.

45 O'Shea, M. G. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1073.

46 Paterson, I.; Doughty, V. A.; McLeod, M. D.; Trieselmann, T. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1364.

47 Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, J. N. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302.

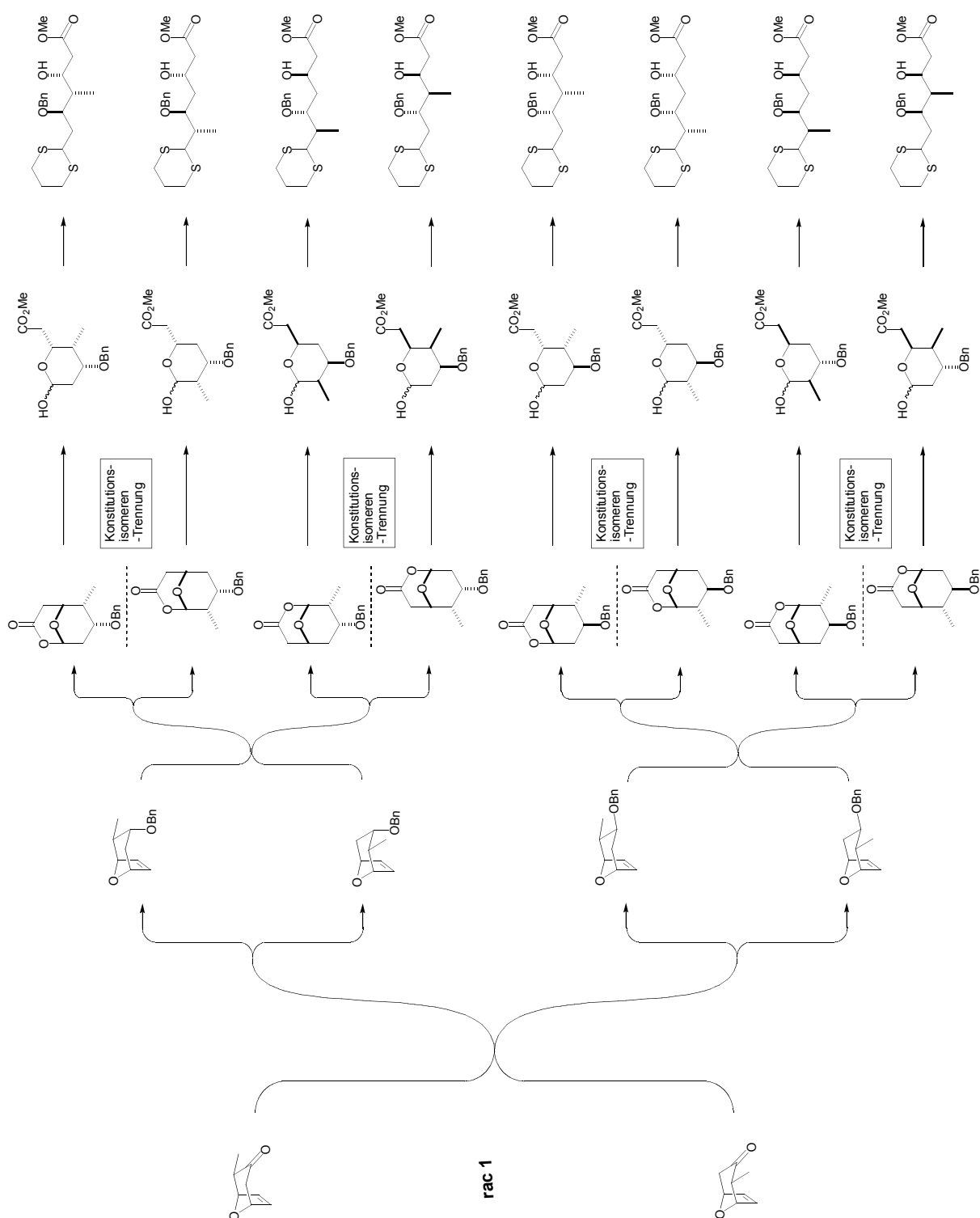


Abbildung 12: Äquatorial methylierter Bicyclus

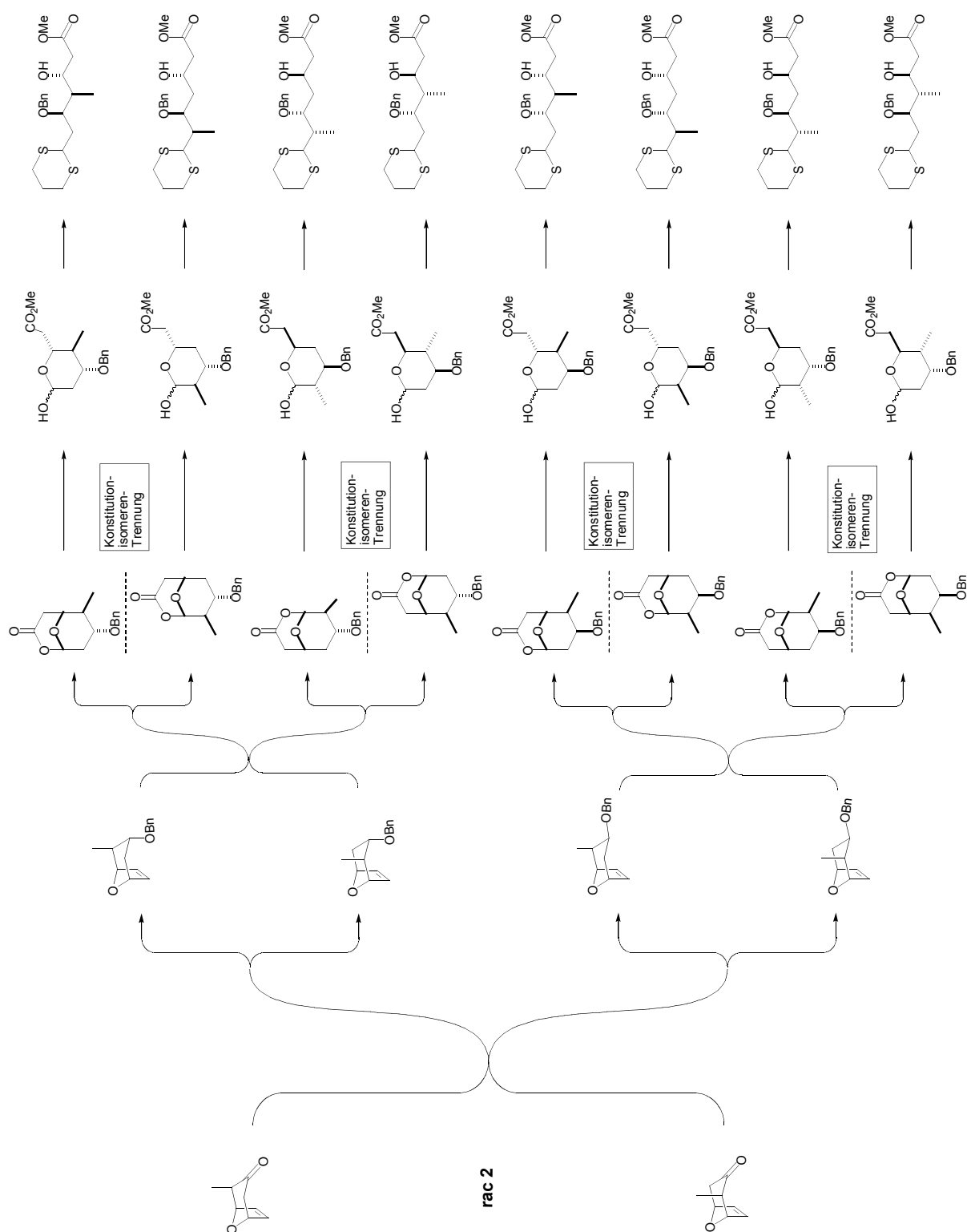


Abbildung 13: Axial methylierter Bicyclus

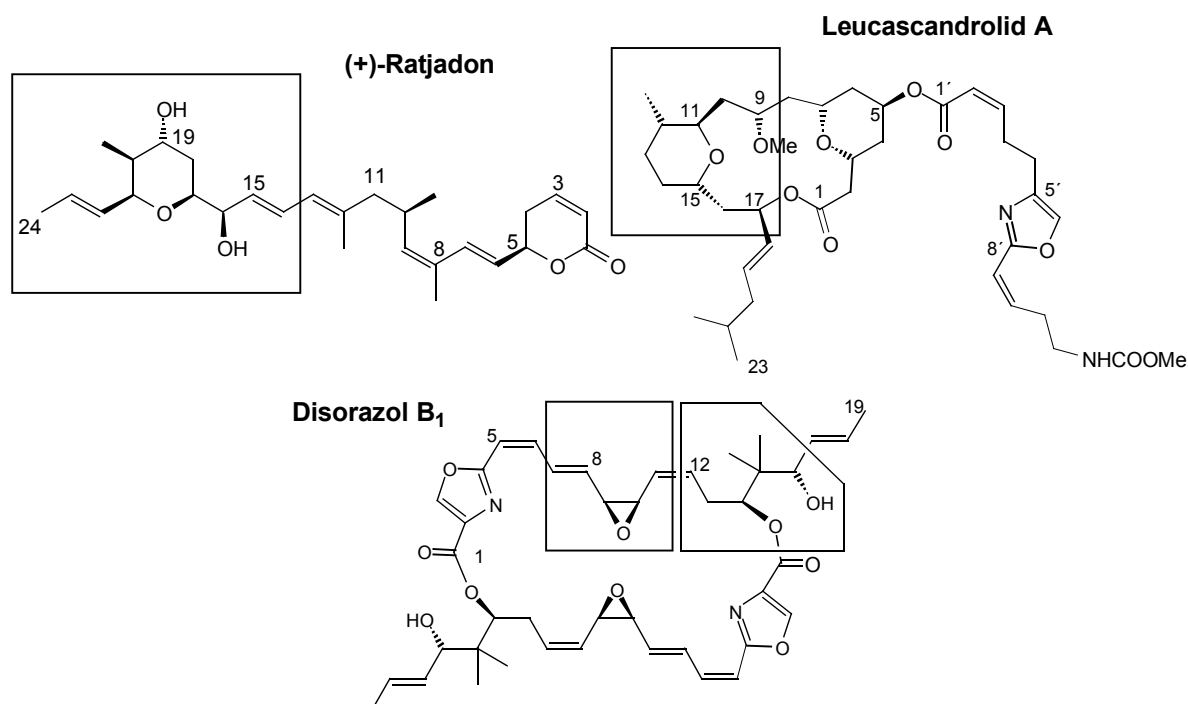
3. Aufgabenstellung

Unter Verwendung des Oxabicyclenkonzpts soll ein enantiomerenreiner Zugang zum C14-C24 THP-Segment von Ratjadon gefunden werden. Dieser Baustein enthält fünf der insgesamt sieben Stereozentren des Naturstoffes.

Desweiteren soll ausgehend vom Oxabicyclenkonzpt die THP-Einheit C9-C17 von Leucascandrolid A dargestellt werden.

Im weiteren Verlauf der Arbeit gilt es ein kupplungsfähiges Epoxid-Fragment C7-C11 des Disorazol B₁⁴⁸ zu generieren. Um anschließende Studien zur Totalsynthese durchführen zu können, soll eine leicht zugängliche Seitenkette C12-C16 der Disorazole dargestellt werden. Diese soll über die wichtigen Funktionalitäten der Disorazole verfügen.

Bei allen Darstellungen muß darauf geachtet werden, daß ein flexibler Syntheseweg für den Aufbau der Stereozentren gefunden wird, da die absolute Stereochemie von Ratjadon und Disorazol B₁ zu Beginn der Arbeit nicht vorlag.



⁴⁸ Ebenfalls in den Disorazolen A₁ – A₇ und B₃ und B₄ vorhanden.

4. Asymmetrische Synthese des C14-C24-Segments von Ratjadon

4.1 Struktur von Ratjadon

Ratjadon ähnelt strukturell wie auch in seiner biologischen Aktivität den Leptomycinen⁴⁹ und Callystatin A.⁵⁰ Es wird durch einen 4-Hydroxytetrahydropyran- [A] und einen 5,6-Dihydropyran-2-on-Ring [B] charakterisiert, die durch ein ungesättigtes, 11-gliedriges Kohlenstoffgerüst miteinander verknüpft sind (Abb.: 14). Es besitzt sieben Stereozentren, von denen C5, C10, C16, C19 *R*- und C17, C20, C21 und *S*-konfiguriert sind.⁵¹ Ebenfalls vorhanden sind 5 definiert konfigurierte Doppelbindungen.

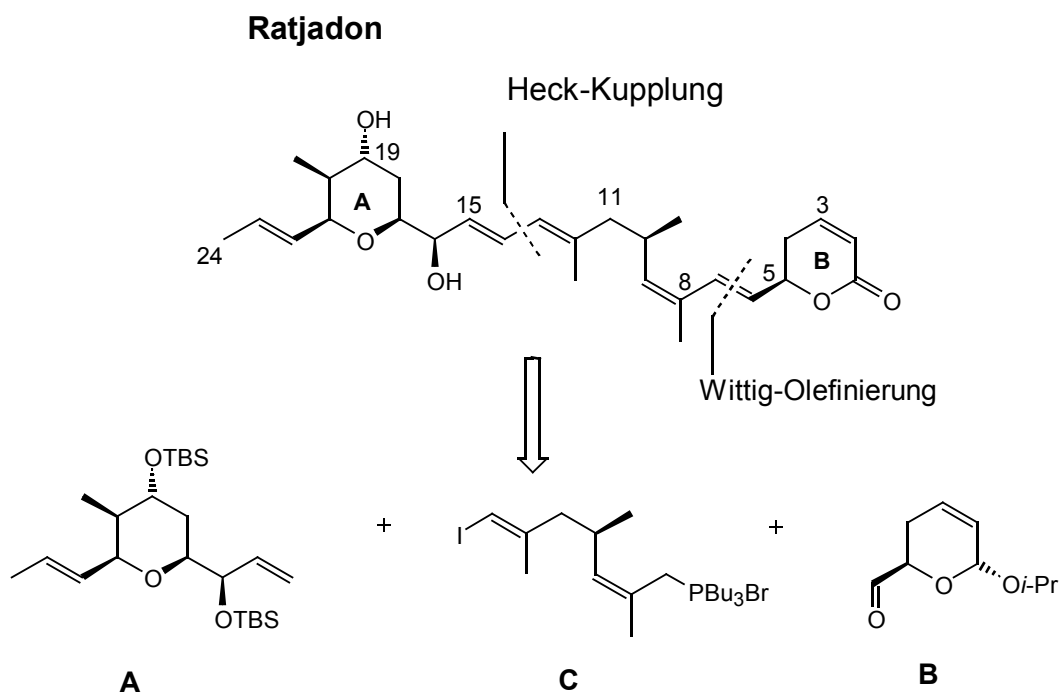


Abbildung 14: Retrosynthese von Ratjadon nach Kalesse

49 a) Hamamoto, T.; Seto, H.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1983**, 36,646; b) Hurley, T. R.; Bunge, R. H.; Willer, N. E.; Hokanson, G. C.; French, J. C. *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1651; c) Kobayashi, M.; Wang, W.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Murakami, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 29 8291; d) Schaumberg, J. P.; Hokanson, G. C.; French, J. C. *Chem. Commun.* **1984**, 1450.

50 a) Kobayashi, M.; Higuchi, K.; Murakami, N.; Tajima, H.; Aoki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2859; b) Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, M.; Tsutsui, Y.; Higuchi, K.; Aoki, S.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5533.

51 Christmann, M.; Bhatt, U.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4535.

4.2 Veröffentlichte Synthese

Nach der Isolierung im Jahre 1994 gelang Kalesse *et al.* die erste Totalsynthese von Ratjadon.^{51,52} Bei dieser Synthese wird das Molekül zunächst in drei Untereinheiten gegliedert: THP-Fragment [A], Phosponiumsalz [C] und Aldehyd [B]. Hierbei werden [B] und [C] durch eine Wittig-Olefinierung verknüpft, der eine Heck-Reaktion mit dem Fragment [A] folgt (Abb.: 14).

Die Sequenz der Synthese der THP-Einheit [A] beginnt mit einer Transamidierung des von Evans beschriebenen Aldolprodukts⁵³ zum Weinreb-Amid **4** (Abb.: 15). Durch Schützung der Hydroxygruppe und anschließender DIBAH-Reduktion wird Aldehyd **5** erhalten. Die darauffolgende vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion liefert mit dem Ketenacetal⁵⁴ in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ den α,β -ungesättigten Ester **6** mit einer *syn/anti*-Selektivität von (3 : 1).

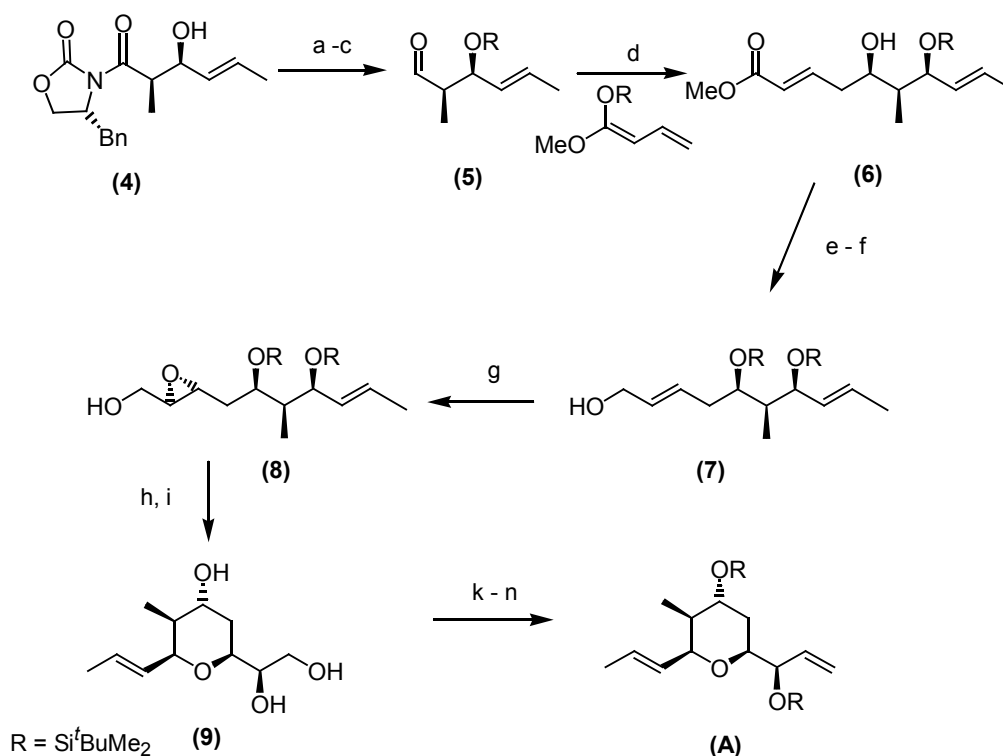


Abbildung 15: THP-Fragmentsynthese

a) MeONHMeHCl, Me₃Al; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin; c) DIBAH über drei Stufen 83%; d) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin; f) DIBAH; g) mCPBA, NaHCO₃ über drei Stufen 85 %; h) TBAF 88%; i) Amberlyst-15, 92%; k) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 87%; l) CHCl_3/HCl , 97 %; m) Dess-Martin-Periodinan, 92%; n) Tebbe-Reagenz, 95%

52 Das nicht natürliche (-) Ratjadon wurde von Williams *et al.* dargestellt: Williams, D. R.; Ihle, D. C.; Plummer, S. V. *Org. Lett.* **2001**, 3, in press.

53 Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260.

54 Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4497.

Nach Schützung der Alkoholfunktion und Reduktion des Esters wird der Allylalkohol **7** mit *m*-CPBA epoxidiert (de > 95% zugunsten des *anti*-Produkts). Abspaltung der TBS-Schutzgruppe und anschließende Cyclisierung ergeben das Triol **9**. Durch Umschützung, Dess-Martin-Oxidation⁵⁵ und anschließende Tebbe-Olefinierung⁵⁶ wird das [A] Fragment von Ratjadon erhalten.

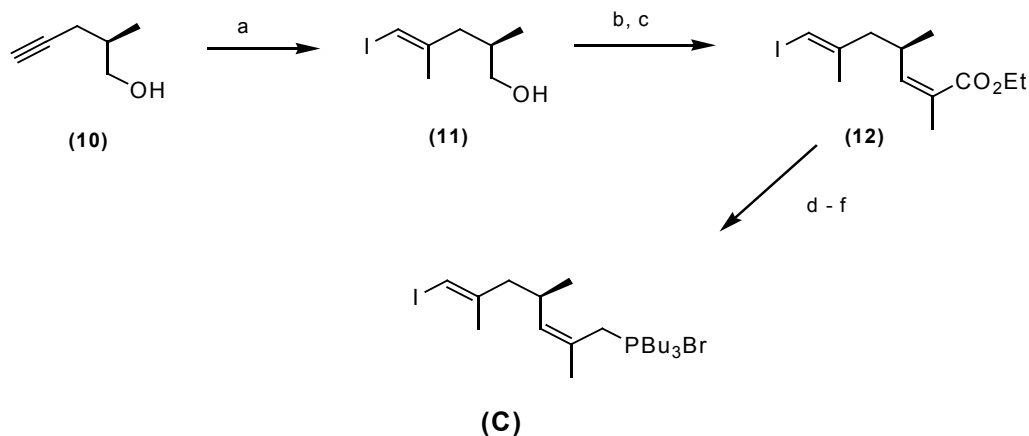


Abbildung 16: Teilsegmentsynthese Ratjadon: Fragment C

a) $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$, AlMe_3 , I_2 83%; b) Dess-Martin-Periodinan, 81%; c) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CHMeCO}_2\text{Et}$, KHMDs [18]-Krone-6, 85%; d) DIBAH, 77%; CBr_4 , Ph_3P ; f) Bu_3P , CH_3CN , 87% über zwei Stufen

Die Synthese des [C]-Fragments beginnt mit dem aus (*S*)-3-Hydroxyisobuttersäure hergestellten Alkin **10**. Es wird nach der Vorschrift von Negishi *et al.*⁵⁷ carbometalliert und anschließend mit Iod umgesetzt. Das so entstandene Vinyljodid **11** wird mit Dess-Martin-Periodinan oxidiert und nach Still-Genari olefiniert. DIBAH Reduktion mit anschließender Bromierung liefert das Bromid, welches dann mit Bu_3P in das korrespondierende Phosphoniumsalz [C] überführt wird.

55 a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; b) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.

56 Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.

57 Negishi, E.; Van Horn, D. E.; King, A. O.; Okukado, N. *Synthesis* **1979**, 501.

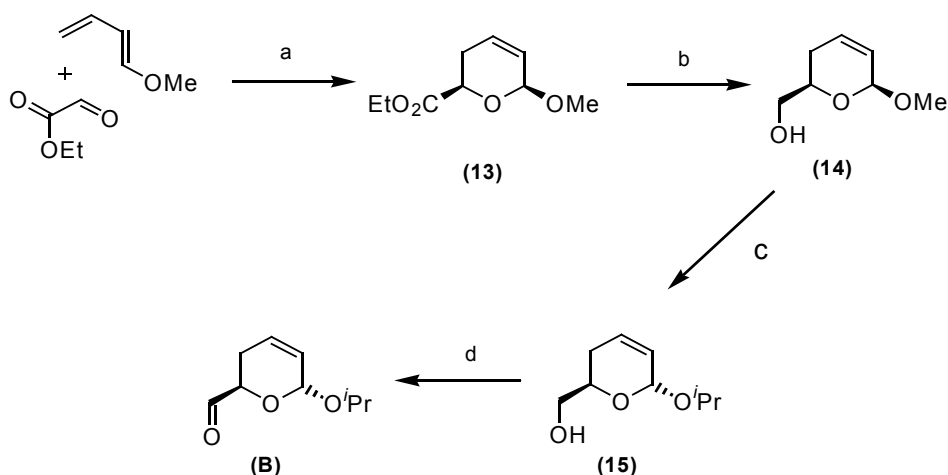


Abbildung 17 Teilsegmentsynthese Ratjadon: Fragment B

a) $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, (+)-BINOL, 65%; b) LiAlH_4 ; c) $i\text{PrOH}$, PPTS; d) Swern-Oxidation, 77% über drei Stufen

Beim [B]-Fragment (Abb.: 17) beginnt die Darstellung mit einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen 1-Methoxybutadien und Ethylglyoxylat. Hieraus erhält man das Cycloaddukt **13** als *endo-exo*-Diastereomerengemisch (56% *de* zugunsten des *endo*-Adduktes). Nach Reduktion des Esters und Substitution der Methoxy- durch eine Isopropoxygruppe erhält man den Alkohol **15**, der mittels einer Swern-Oxidation zum [B]-Fragment oxidiert wird.

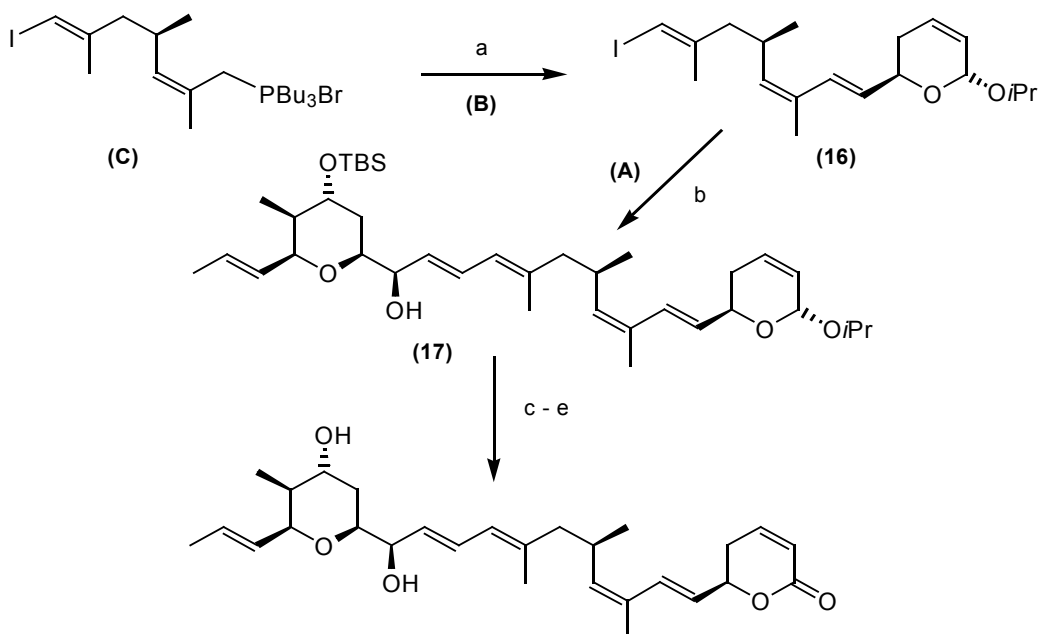


Abbildung 18: Erste Totalsynthese von Ratjadon nach Kalesse

a) $t\text{-BuOK}$, 76%; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Bu_4NBr , Cs_2CO_3 , Et_3N , 65%; c) Aceton/ H_2O , PPTS, 83%; d) TPAP, NMO, 77%; e) HF -Pyridin, 76%

Im folgenden werden die Fragmente [B] und [C] durch eine Wittig-Olefinierung⁵⁸ miteinander verknüpft (Abb.: 18). Die darauf folgende Heck-Reaktion ergibt das gekoppelte Grundgerüst. Generierung des Lactons und Entschützung mit HF-Pyridin liefert Ratjadon in 18 Stufen mit 6.8 % Ausbeute.

4.3 Synthese des C14-C24 - Segments von Ratjadon

4.3.1 Allgemeine Überlegungen zum Oxabicyclen-Konzept

Die Totalsynthese komplexer Naturstoffe basiert auf intensiver retrosynthetischer Planung,⁵⁹ bei der insbesondere Konvergenz und Flexibilität bestimmende Faktoren sind. Das Ziel ist, verschiedene Teilsegmente geringerer Komplexität in möglichst wenigen, linearen Syntheseschritten so darzustellen, daß sie anschließend effizient miteinander verknüpft werden können.

Zu Beginn dieser Arbeit war lediglich die relative, nicht aber die absolute Konfiguration von Ratjadon bekannt. Deshalb sollte beim Aufbau der THP-Einheit von Ratjadon eine flexible Strategie entworfen werden, um alle Stereozentren definiert konfiguriert und differenziert aufbauen zu können. Zur stereokontrollierten Darstellung von THP-Derivaten bot es sich an, auf die in der Arbeitsgruppe von Professor H. M. R. Hoffmann erfolgreich verwendeten oxabicyclischen Ketone zurückzugreifen, die über eine [4+3]-Cycloaddition von sauerstoffstabilisierten Oxyallylkationen mit Furan erhältlich sind (Abb. 19).

⁵⁸ Crimmins, M. T.; King, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9084.

⁵⁹ a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH-Verlag, Weinheim, **1996**; b) Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.

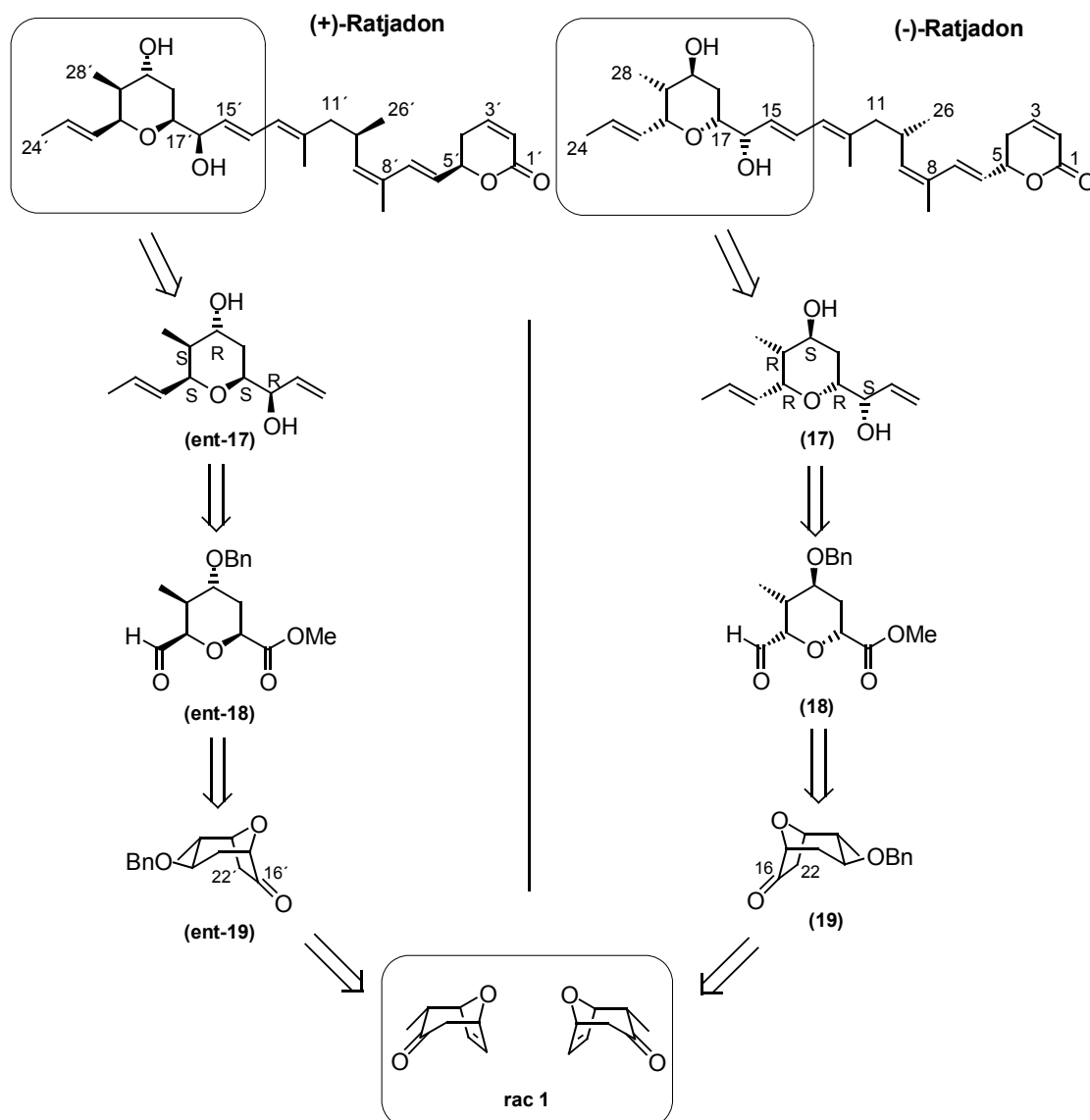


Abbildung 19: Retrosynthese der THP-Einheit von (+) Ratjadon und (-)-Ratjadon

Das wohlfeile und vielseitig verwendbare oxabicyclische Keton **rac 1** wurde als Ausgangsverbindung für die C14-C24-Fragmentsynthese von Ratjadon verwendet.

Die Schwierigkeit bestand darin, eine Möglichkeit zur Racematspaltung zu finden, um aus dem racemischen Oxabicyclus eine enantiomerenreine Verbindung zu erhalten.

4.3.2 Das Synthesekonzept

Im folgenden Kapitel wird die Darstellung des C14-C24-Segments von Ratjadon ausgehend vom racemischen 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**rac 1**) erläutert.

Eine retrosynthetische Analyse zeigt, daß der Naturstoff jene relative Konfiguration enthält, die sich aus dem oxabicyclischen System **rac 1** ableiten läßt (Abb. 19). Schlüsselreaktionen

beim Aufbau der enantiomeren THP-Einheit sind die Reduktion zum äquatorialen Alkohol, die Öffnung des Bicyclus zum enantiomerenreinen, chemodifferenzierten Tetrahydropyranderivat und die Generierung der *E*-konfigurierten Doppelbindung.

4.3.3 Darstellung des diastereomerenreinen 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons

Die Darstellung des α -methylsubstituierten bicyclischen Ketons **rac 1** erfolgt nach der von Hoffmann *et al.* entwickelten Zink-Triethylborat-Methode der [4+3]-Cycloaddition.²² Die zur Ketofunktion α -ständige Methylgruppe stammt dabei aus dem 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon (**28**). Bei der Verwendung von reinem Tetrabrombutanon kann das bicyclische Keton, wie von J. Treu gezeigt, diastereomerenrein erhalten werden.⁶⁰ Die [4+3]-Cycloaddition des 1,1,3,3-Tetrabrombutanons (**28**) mit Furan liefert nach der reduktiven Debromierung diastereomerenrein 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**rac 1**) in Ausbeuten zwischen 35-45% (Abb.: 20). Um die Ausbeuten zu erhöhen, wurden Variationen der Synthese von H. Kim⁶¹ übernommen. Hierbei erfolgt die Debromierung nicht mit Zink und Kupfer-(I)-chlorid, sondern mit einem Zink/Kupferpaar.⁶² Es konnte jedoch keine Verbesserung der Ausbeute beobachtet werden.

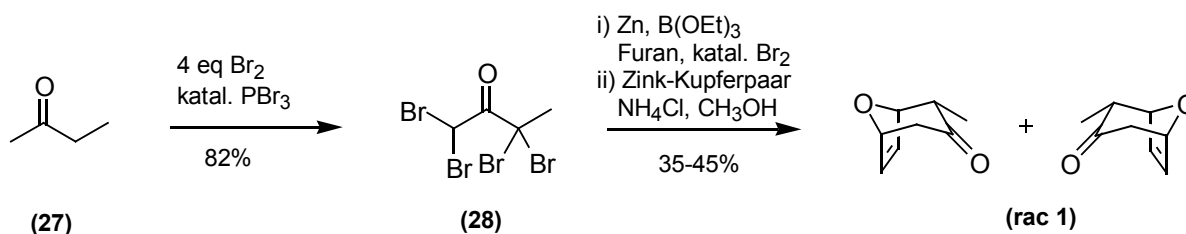


Abbildung 20: [4+3]-Cycloaddition

Eine Reaktionsverbesserung zeigte sich bei der Zugabe von katalytischen Mengen Brom zum Reaktionsgemisch, so daß die Reaktion beschleunigt und somit besser zu kontrollieren war.

4.3.4 Reduktion zum äquatorialen Alkohol

Die SmI₂-Reduktion zum äquatorialen Alkohol **rac 29** wurde bereits von J. Treu an einer

⁶⁰ Treu, J. Dissertation, Universität Hannover **1997**.

⁶¹ Kim, H., mündliche Mitteilung, Universität Hannover **1997**.

⁶² LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2048.

Reihe substituierter 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one durchgeführt.⁶³ Als Protonenquelle wurde ein Äquivalent Isopropanol eingesetzt, dabei entstand der äquatoriale Alkohol in mäßig guter Ausbeute als Hauptprodukt. In der Literatur werden zwei mögliche Mechanismen für die Reduktion vorgeschlagen (Abb.: 21).⁶⁴

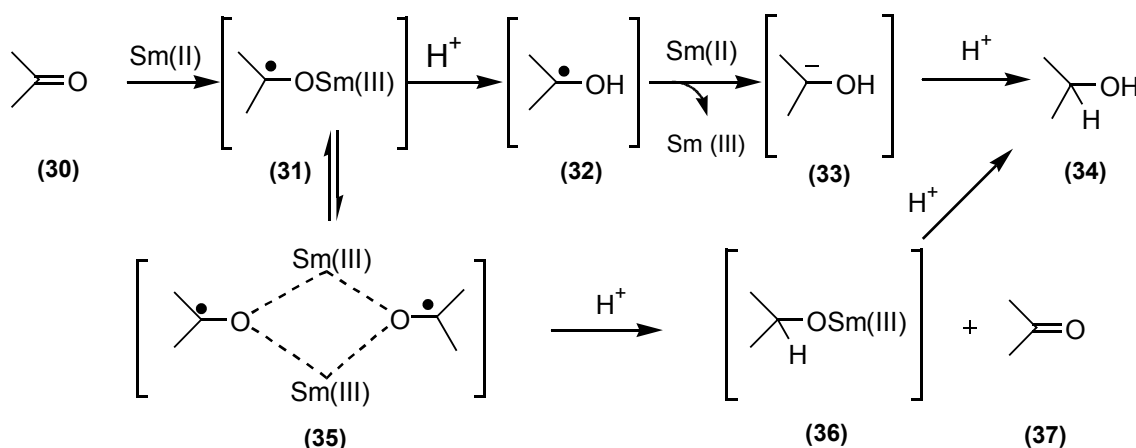


Abbildung 21: Mechanistisches Modell für die Reduktion

Der erste Mechanismus verläuft über ein komplexiertes Ketylradikalanion **31**, das am Sauerstoff zu einem Carbinolradikal **32** protoniert wird. Ein weiterer SET-Schritt und Protonierung führen zum Alkohol **34** (Abb.: 21).

Der alternative Weg führt über Disproportionierung des Ketylradikaldimers **35** zu Keton **37** und Alkoholat **36**, das durch Protonierung zu Alkohol **34** reagiert.

Um die Stereoselektivität der Reaktion zum äquatorialen Alkohol **rac 29** zu klären, kann eine Wasserstoffbrückenbindung des Protons der Hydroxygruppe mit dem THP-Sauerstoff angenommen werden.⁶⁵ Alternativ ist auch eine Komplexierung des Sm(III) durch den THP-Sauerstoff denkbar (Abb.: 22).

Die Samariumdiiodid-Reduktion zum Alkohol **rac 29** wurde mit mäßigen Ausbeuten (Lit. 57 %) auf Bicyclus **rac 1** angewendet. Ein Grund für den unbefriedigenden Reaktionsverlauf des monomethylierten Bicyclus bei J. Treu könnte ein Stagnieren der Reduktion durch einen zu geringen Anteil⁶⁶ Isopropanol (Protonenquelle) sein.⁶⁷

Durch Zugabe von zwei Äquivalenten Isopropanol, die gemäß des Reaktionsmechanismus auch benötigt werden, konnte die Ausbeute der Reaktion auf 78 % gesteigert werden.

63 Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4650.

64 Molander, G. A. *Org. React.* **1992**, 46, 211.

65 Molander, G. A.; persönl. Mitteilung an Prof. H. M. R. Hoffmann.

66 1.1 Äquivalente Isopropanol

67 Siehe auch Dissertation von A. Misske, Universität Hannover **1999**.

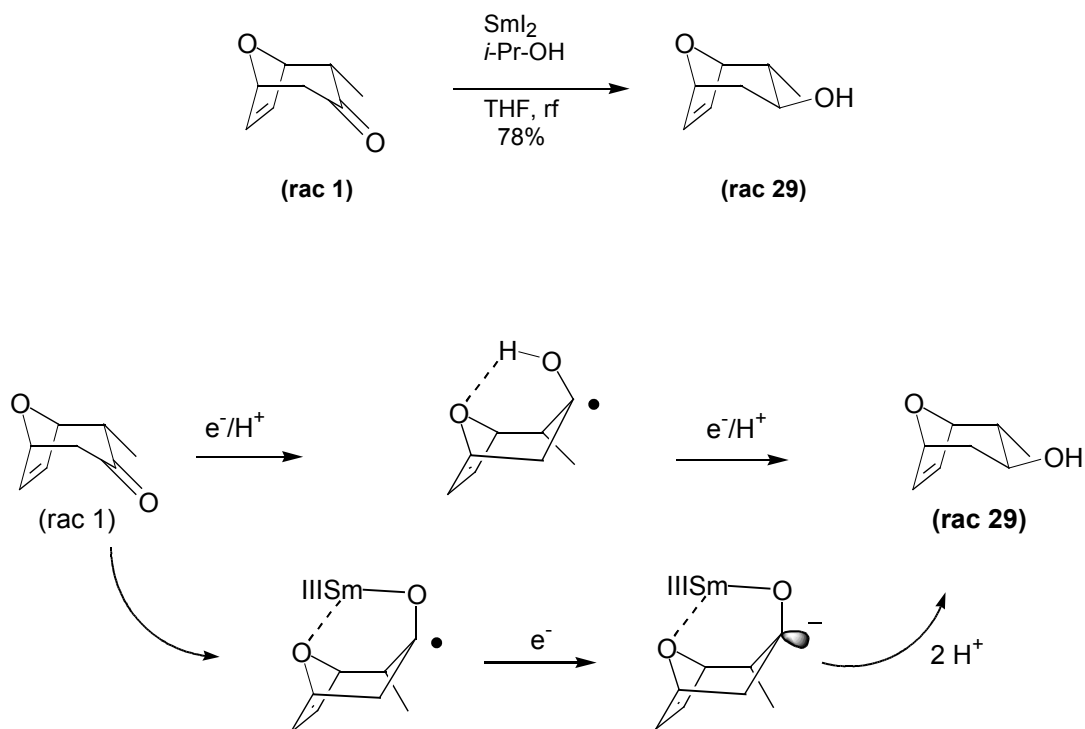


Abbildung 22: Modell der stereoselektiven Samarium-Reduktion

Im Anschluß hieran wurde der äquatoriale Alkohol durch eine Benzylgruppe unter Standardbedingungen in 88% Ausbeute geschützt (Abb.: 23).

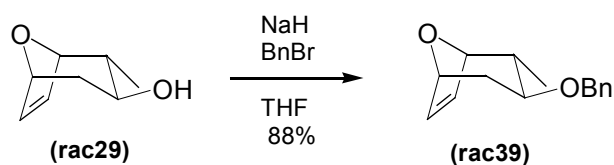


Abbildung 23: Schützung der Hydroxyfunktion

4.3.5 Racematspaltung

Nachdem über die stereoselektive Reduktion der Ketofunktion von **rac 1** der Zugang zum äquatorialen Alkohol **rac 29** gelungen war, galt es, das racemische Gemisch zu spalten. Dieses wurde durch die asymmetrische Hydroborierung³² der Doppelbindung erreicht. Da es sich bei den Benzylethern **39a** und **39b** um ein Enantiomerenpaar handelt, führt die asymmetrische Hydroborierung zu den Konstitutionsisomeren **40** und **41** (Abb.: 24).

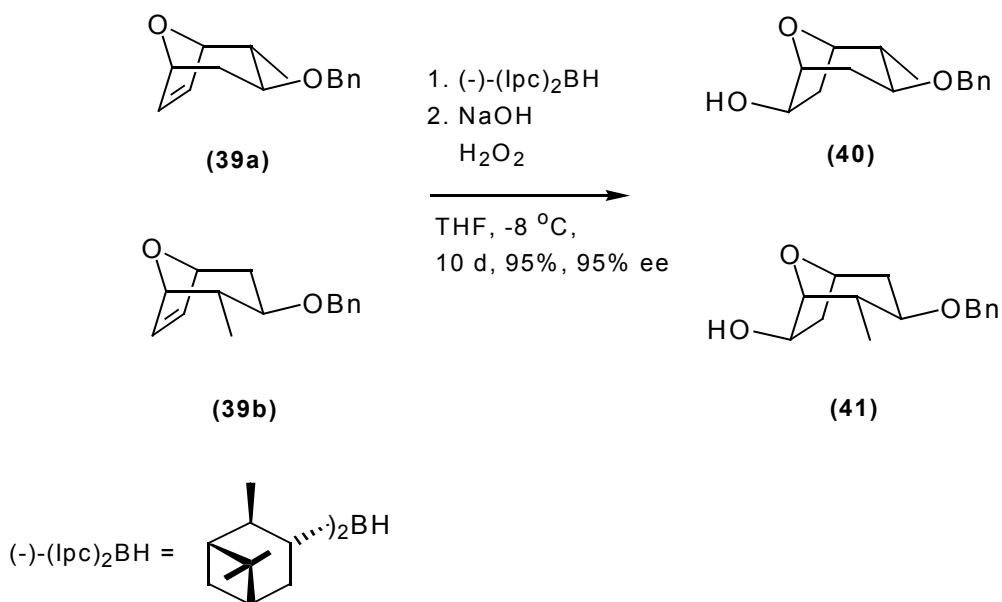


Abbildung 24: Racematspaltung via asymmetrischer Hydroborierung zu Konstitutionsisomeren

Bei dieser Reaktion übersteuert das Borreagenz die geringe stereochemische Information des Substrates; es werden die Alkohole **40** und **41** erhalten. Die Konstitutionsisomere lassen sich auf der nachfolgenden Ketonstufe chromatographisch trennen.

Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von -15 °C auf -8 °C konnte eine höhere Ausbeute erlangt werden. Die asymmetrische Hydroborierung des Benzylethers **rac 39** verläuft in 95 % Ausbeute und in hoher Stereoselektivität (ee von 95 %). Der Enantiomerenüberschuß wurde auf der Ketonstufe mittels chiralem GC bestimmt. Als Referenz dienten die korrespondierenden racemischen Ketone, die über eine Hydroborierung mit BH₃·DMS und anschließender PCC-Oxidation erhalten wurden.

4.3.6 Chemodifferenzierte Tetrahydropyraneinheit

Nach asymmetrischer Hydroborierung und anschließender PCC-Oxidation sind die Ketone **19** und **42** säulenchromatographisch trennbar (Abb.: 25) und die Sequenz kann enantiomerenrein weitergeführt werden.

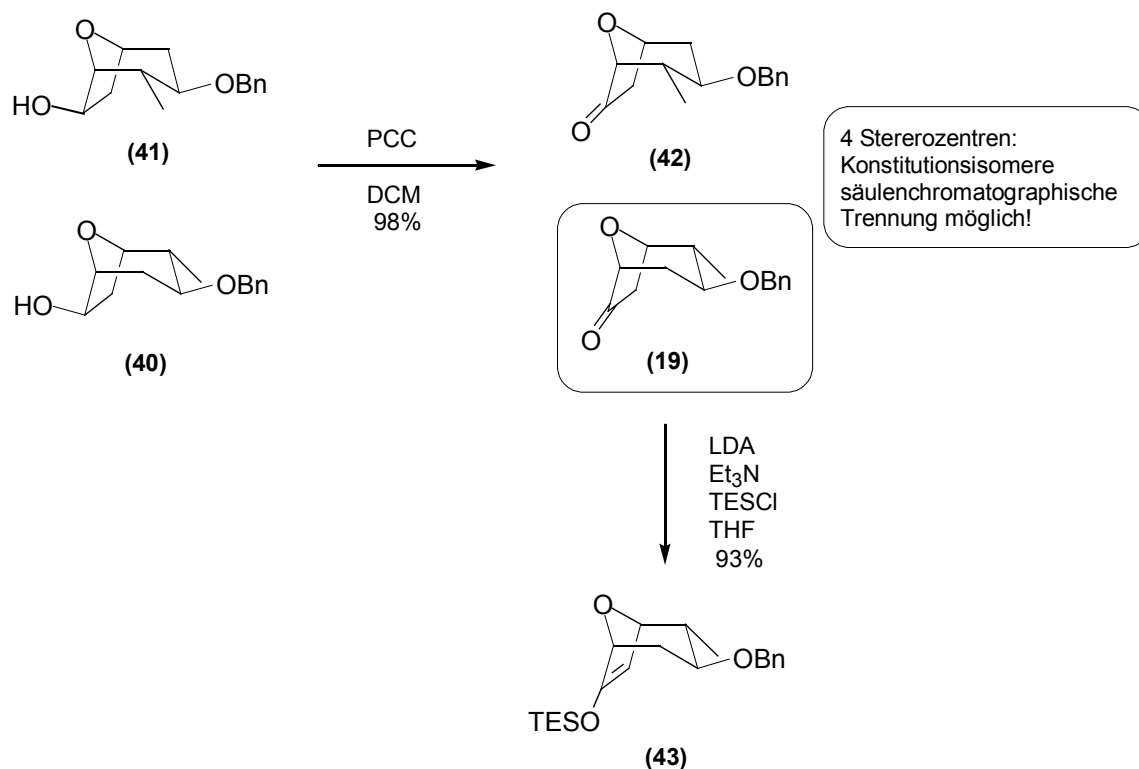


Abbildung 25: PCC-Oxidation

Das Keton **19** wurde weiter in TES-Enolether **43** überführt (Abb.: 25), der im Anschluß ozonolytisch gespalten und mit DMS reduziert wurde. Auf diese Weise erhält man differenzierte Sauerstofffunktionen. Hierzu gibt es in der Literatur Beispiele, in denen sowohl Silylether⁶⁸ als auch Enolacetale⁶⁹ verwendet wurden.

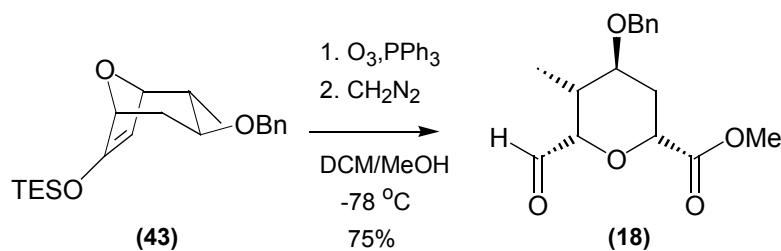


Abbildung 26: Ozonolyse

Die Ozonolyse des Enolethers **43** wurde durchgeführt, bis ein Überschuß Ozon (Blaufärbung) vorlag. Das Ozonid wurde durch Zugabe von Dimethylsulfid zur freien Säure reduziert und diese *in situ* mit Diazomethan verestert (Abb.: 26). Wird anstatt Dimethylsulfid

68 a) Clark, R. D.; Heathcock C. H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2027; b) Clark, R. D.; Heathcock C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1396.

69 Büchi, G.; Wüest, H. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2661.

Triphenylphosphin zur reduktiven Aufarbeitung verwendet, ergibt sich eine Ausbeutesteigerung von 65% auf 75%. Das Ergebnis ist die vollständig funktionalisierte THP-Einheit **18** mit definierter relativer Konfiguration aller vier Stereozentren von Ratjadon bzw. Lasonolid A.^{10, 70}

4.3.7 Aufbau der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung

Zur Generierung (*E*)-konfigurierter Doppelbindungen bieten sich mehrere Varianten an, z.B. die Wittig-Olefinierung,⁷¹ Wittig-Horner-Emmons-Reaktion,⁷² die Julia-Olefinierung⁷³ und die Takai-Reaktion.⁷⁴ Bei der Takai-Olefinierung wird Aldehyd **18** mit Chrom(II)-chlorid und 1,1-Diodethan in THF umgesetzt (Abb.: 27).

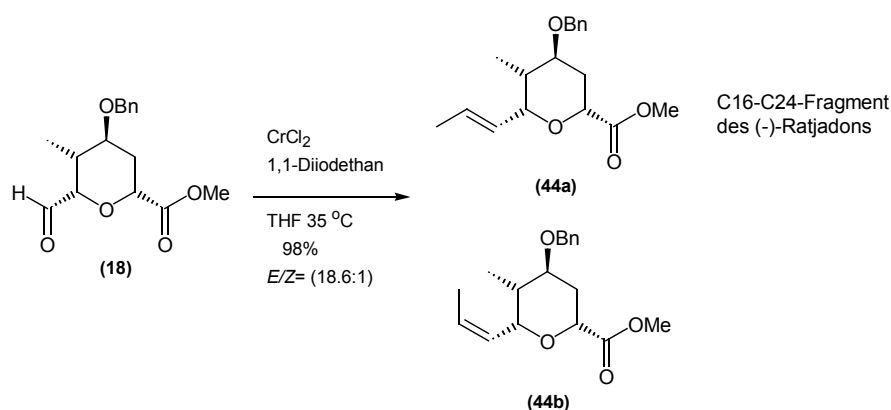


Abbildung 27: Takai-Olefinierung

Das Ergebnis der Takai-Reaktion war ein (*E/Z*)-Isomerengemisch von (2.5 : 1) bei Raumtemperatur. Bei 35 °C erhält man ein Verhältnis von (18.6 : 1), wobei die Gesamtausbeute bei 98 % lag. Die *trans*-Selektivität wurde über die ¹H-NMR-Kopplung bestimmt. Der gewünschte Ester **44a** konnte säulenchromatographisch vom *Z*-Isomer **44b** abgetrennt werden (Abb.: 27).

70 a) Beck, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2991; b) Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001.

71 Wittig, G.; Geissler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.

72 a) Wadsworth, W. S. *Org. React.* **1977**, 25, 73; b) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733.

73 Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4833.

74 Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 951.

4.3.8 Generierung des Stereozentrums an C16

Die Reduktion des Methylesters **44a** mit DIBAH zum Alkohol **45** in Toluol bei -40°C verlief in 95% Ausbeute (Abb.: 28). Durch anschließende Dess-Martin-Oxidation wurde Aldehyd **46** dargestellt. Im Zuge der weiteren Synthese sollte der Alkohol **48** (Abb.: 28) generiert werden. Dieses wurde mit einem kommerziell erhältlichen Vinylgrignard-Reagenz durchgeführt. Die Ausbeute der nicht selektiven Reaktion betrug 98 % für beide Diastereomere, die nicht getrennt werden konnten.

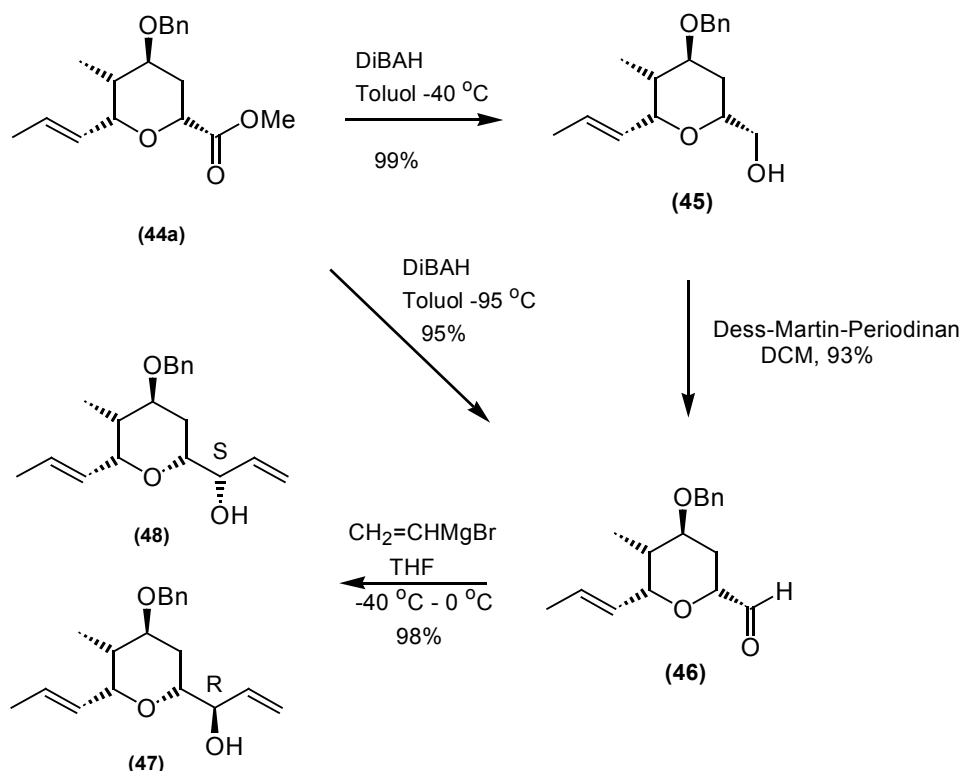


Abbildung 28: Grignard-Reaktion

Durch ein Gaschromatogramm wurde festgestellt, daß die Grignard-Reaktion nur mit einem Diastereomerenverhältnis von (2 : 1) ablief. Zur Verbesserung wurden die Reaktionstemperatur auf -60°C herabgesetzt und zu der Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid Magnesiumbromid-Etherat gegeben. Hierbei erfolgt die Addition des Nucleophils an den Aldehyd mit α -ständigem Sauerstoff-Substituenten über den sogenannten Cram-Chelat-Übergangszustand.⁷⁵ Er bildet sich durch Einbinden des α -ständigen

⁷⁵ a) Cram, D. J. Abd Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828; b) Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2748; c) Brückner, R. *Reaktionsmechanismen* **1996**, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg; d) Reetz, M. T.; Jung, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4833; e) Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 542; f) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462.

Heteroatoms zusammen mit dem O-Atom der Carbonylgruppe in einen fünfgliedrigen Chelatring. Die Chelatisierung wird hierbei durch das Magnesium-Kation unterstützt. Der Cram-Chelat-Übergangszustand ist in Abbildung 29 dargestellt.

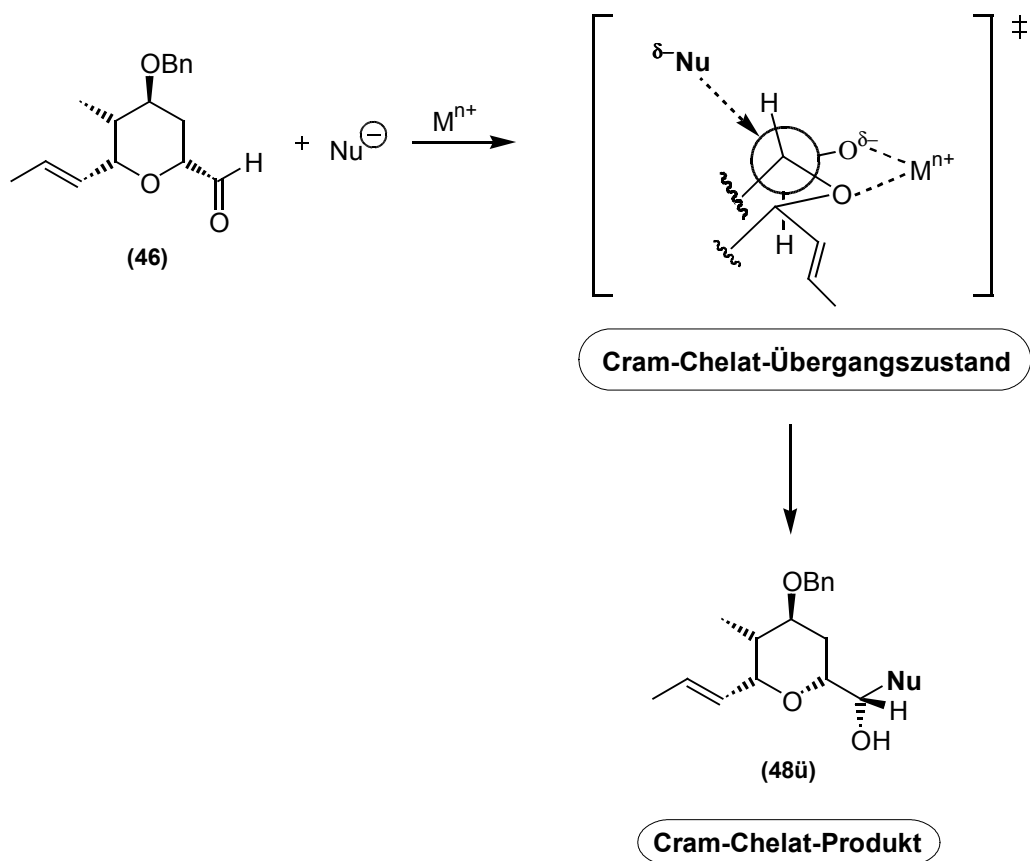


Abbildung 29: Übergangszustand bei der Grignard-Reaktion

Das Nucleophil nähert sich dem Carbonyl-Kohlenstoff aus dem weniger gehinderten Halbraum, der das α -ständige H-Atom enthält.

Durch diese Reaktionsbedingungen wurde das Diastereomerenverhältnis auf (4 : 1) bei einer Ausbeute von 98% zugunsten des *S*-konfigurierten Alkohols **48** erhöht.

Die absolute Konfiguration des Stereozentrums konnte durch ¹H-NMR-Spektren-Vergleich der identischen Verbindung basierend auf einer alternativen Route von M. Christmann⁷⁶ in Zusammenarbeit mit ihm aufgeklärt werden.

Das korrespondierende Stereoisomer wurde durch einen Felkin-Anh-Übergangszustand⁷⁷ erhalten (Abb.: 30).

⁷⁶ Christmann, M. Dissertation Universität Hannover, **2001**.

⁷⁷ a) Cherest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205; b) Cherest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 383.

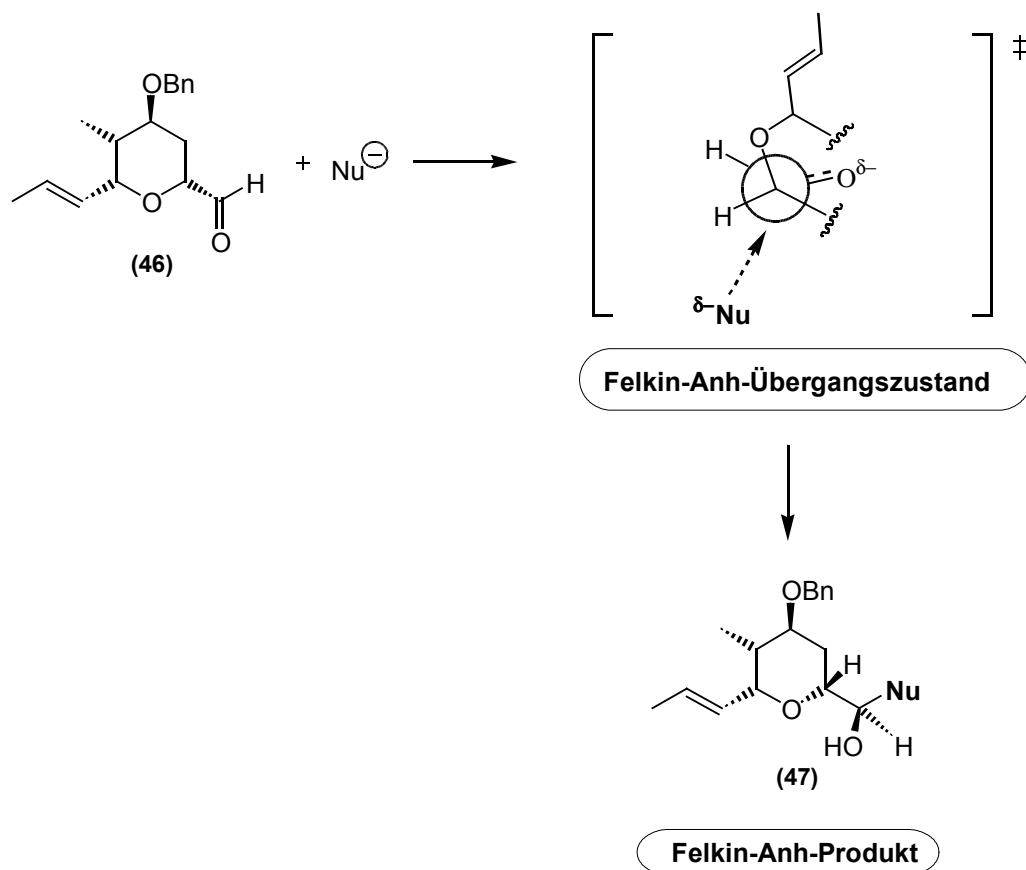


Abbildung 30: Felkin-Anh-Übergangszustand

Hierbei wird das α -ständige Heteroatom nicht zusammen mit dem O-Atom der Carbonylgruppe in einen fünfgliedrigen Chelatring eingebunden, sondern C_α ist darin annähernd antiperiplanar zur angegriffenen C-O-Doppelbindung ausgerichtet. Die Kohlenstoff-Nucleophil-Bindung und die C_α -Heteroatom-Bindung sind bei der Reaktion beinahe *anti* ständig angeordnet.

4.3.9 Debenzylierung zum Diol

Die Abschlußreaktion für das Ratjadon-Fragment C14-C24 war eine Debenzylierung, um die Alkoholfunktion an C19 freizulegen. Unter Berücksichtigung der Doppelbindung konnte Palladium auf Kohle nicht verwendet werden, so daß auf die sehr milde Methode von Freeman unter Verwendung des Radikal-Anions des Lithium-di-*tert.*-butylbiphenyl (LDBB) zurückgegriffen wurde.⁷⁸

Mit einem Überschuß an LDBB (12 Äquivalente) konnte die Benzylgruppe unter Erhalt der Doppelbindung C22/C23 mit einer Ausbeute von 80 % zu Diol **17** und **49** abgespalten werden (Abb.: 31), und die säulenchromatographischer Trennung ergab ein Diastereomeren-Verhältnis von (4 : 1) zugunsten des *S*-konfigurierten Alkohols **17** (vgl. Christmann, M.).⁷⁶

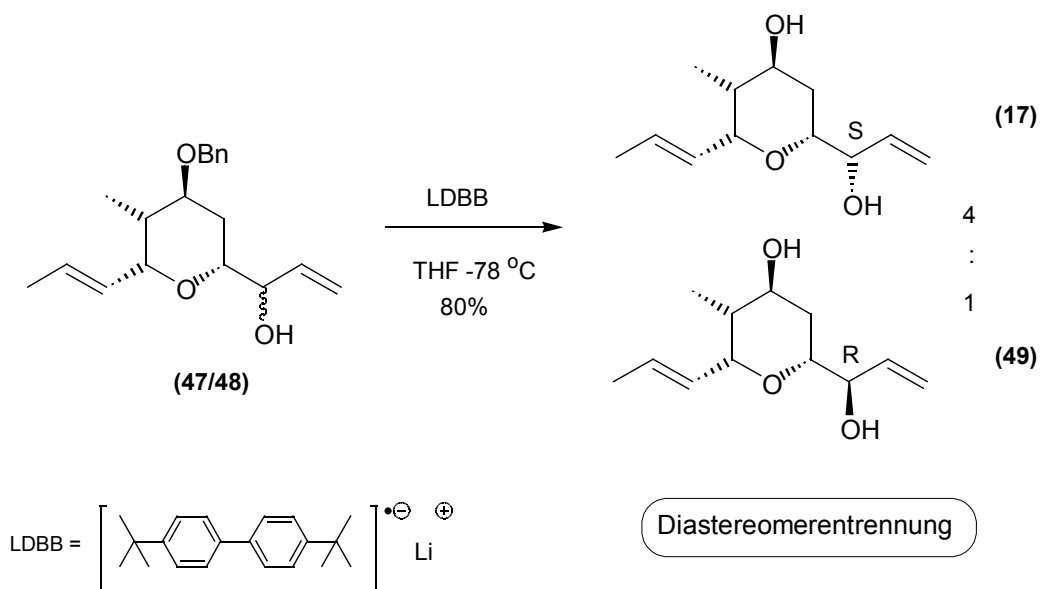


Abbildung 31: Entschützung zum Diol

78 a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930; b) Ireland, R. E.; Smith, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 854-860; c) Forsyth, C. J.; Sabes, S. F.; Urbanek, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8381-8382.

4.3.10 Konformationsanalyse von Ratjadon

Im Rahmen der Segmentsynthese von Ratjadon wurde eine Konformationsanalyse in Zusammenarbeit mit L. Haustedt durchgeführt. Die gewonnenen Ergebnisse beruhen auf Berechnungen des Computer-Programms MacroModel 7.0.^{79,80} Hierbei wurde aufbauend auf die absolute Stereochemie des Naturstoffs die Anfangsgeometrie mit dem MM2 Kraftfeld⁸¹ minimiert und als Input für eine MonteCarlo-Konformationssuche herangezogen. Für die Berechnungen diente Wasser als Solvensmodell (GB/SA-Solvensmodell⁸²).

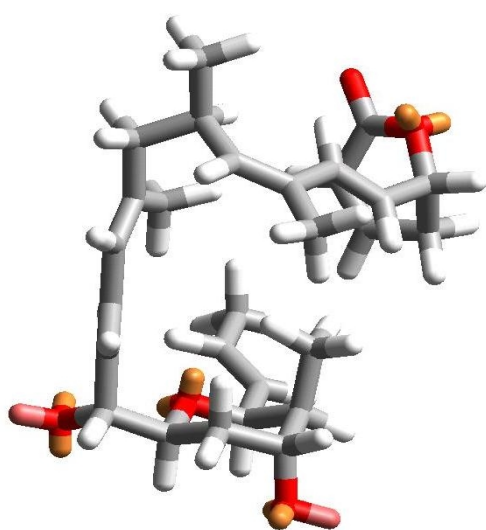


Abbildung (I): (+)-Ratjadon: berechnete Konformation

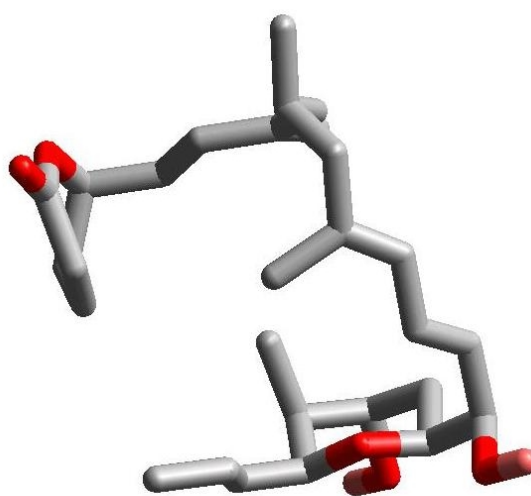


Abbildung (II): (+)-Ratjadon: berechnete Konformation (Abb. ohne Wasserstoff)

Die MonteCarlo-Suche ergab die in Abbildung (I) dargestellte Konformation, die zweimal als Minimum gefunden wurde. Die Energie betrug 157.34 kJ/mol. Fünf weitere Konformationen werden innerhalb von 1 kcal/mol gefunden.

Im Anschluß wurden alle Stereozentren bis auf C10 invertiert. Hierdurch erhält man die in dieser Arbeit für das C14-C24 Fragment von Ratjadon dargestellte Stereochemie. Die Berechnungen mit MacroModel 7.0 ergaben diesmal die Konformation, wie sie in Abbildung (III) zu sehen ist. Sie wurde zweimal als Minimum gefunden. Die Energie betrug 161.92 kJ/mol. 60 weitere Konformationen liegen innerhalb von 1 kcal/mol.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die „Tasche“, die sich beim Naturstoff formt, ebenfalls beim

79 Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.

80 Lipkowitz, K. B.; Peterson, M. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2463.

81 Allinger, N. L. *J. Am. Chem.* **1977**, *99*, 8127.

82 Qiu, D.; Shenkin, P. S.; Hollinger, F. P.; Still, W. C. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 3005.

invertierten Ratjadon auftritt. Durch direkten Vergleich der beiden untersuchten Konformationen in (Abb.: (IV)) wird die Übereinstimmung noch deutlicher. Dieses läßt den Schluß zu, daß die Konformation der „Tasche“ ausschließlich vom C10-Stereozentrum beeinflusst wird. Außerdem kann vermutet werden, daß das invertierte Ratjadon, aufgrund seiner Ähnlichkeit zum Naturstoff, vergleichbare biologische Aktivitäten besitzt. Eine genauere Verifizierung dieser Überlegung bedarf der Synthese des invertierten Ratjadons mit anschließenden biologischen Test.

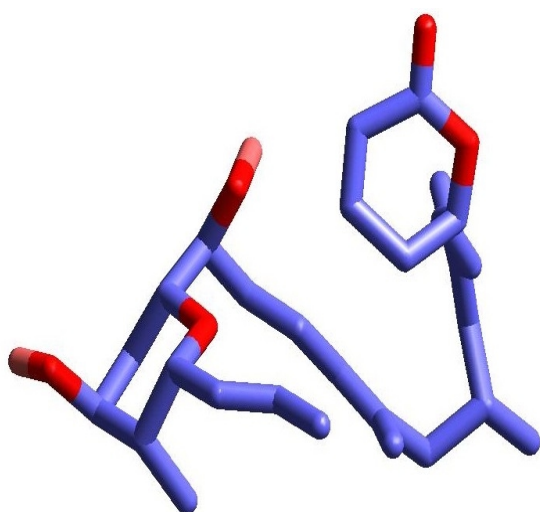


Abbildung (III): ent-10-epi-Ratjadon

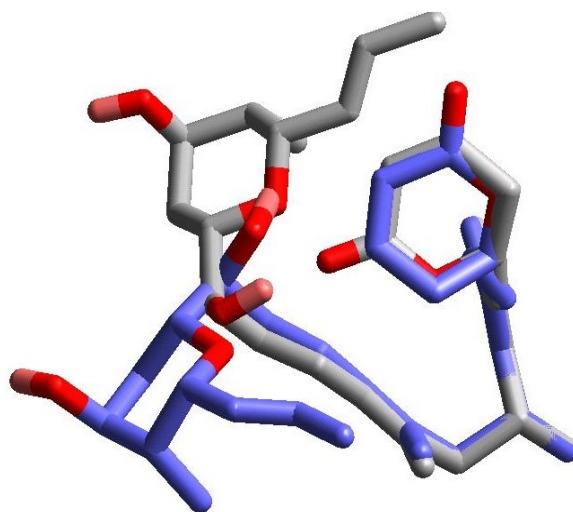


Abbildung (IV): ent-10-epi Ratjadon und der Naturstoff (+)-Ratjadon

4.3.11 Zwischenergebnis

Nach der Generierung des racemischen Startmaterials 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**rac 1**) konnte der äquatoriale Alkohol in 78% Ausbeute dargestellt werden. Durch Schützung des Alkohols, asymmetrische Hydroborierung der Doppelbindung und PCC-Oxidation wurden die enantiomerenreinen Bicyclen **19** und **42** zugänglich. Die Spaltung des Bicyclus **43** erfolgte über die Ozonolyse des TES-Enolethers. Hierdurch gelang die Darstellung der THP-Einheit, in der bereits vier Stereozentren des C6-C12 von Lasonolid A etabliert sind.

Anschließende Takai-Olefinierung öffnete den Weg zum (*E*)-Olefin **44a** in ausgezeichneten Ausbeuten. Als nächster Schritt wurde die Verlängerung zum C14-C24-Segment unter Aufbau des fünften Stereozentrums an C16 untersucht. Hierbei gelang es unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid und Zuhilfenahme des chelatisierenden Magnesium-Kations, das

Stereozentrum in einem Diastereomeren-Verhältnis von (4 : 1) zu erstellen. Die Trennung der Diastereomeren auf der nächsten Stufe erfolgte säulenchromatographisch nach der Debenzylierung mit LDBB.

Die Darstellung des C14-C24-Bausteins **17** von (-)-Ratjadon gelang in zehn Stufen und einer Gesamtausbeute von 12 % - bei 50 % maximaler Ausbeute wegen des „Early Racemic Switch“- ausgehend von 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**rac 1**). Im Verlauf der Segmentsynthese konnten fünf Stereozentren aufgebaut werden; sie entsprechen der bis zum damaligen Zeitpunkt bekannten relativen Konfiguration. Durch die erst kürzlich veröffentlichte absolute Stereochemie wurde festgestellt, daß es sich beim Naturstoff um die entgegengesetzte Stereochemie handelt. Die Synthese erlaubt durch ihre Flexibilität auch die Darstellung des Antipoden³² und bietet so eine alternative Methode zu der veröffentlichten Segmentsynthese.⁴⁶

Als Modellsystem bei der Synthese diente das Konstitutionsisomer (Keton **42**), wobei auch hier die einzelnen Stufen isoliert und charakterisiert wurden (Abb. 32). Hierbei handelt es sich weder um das C14-C24-Segment des natürlichen Ratjadons noch um das des (-)-Ratjadons. Die Moleküle dieser Sequenz wurden ausschließlich für Vorversuche herangezogen.

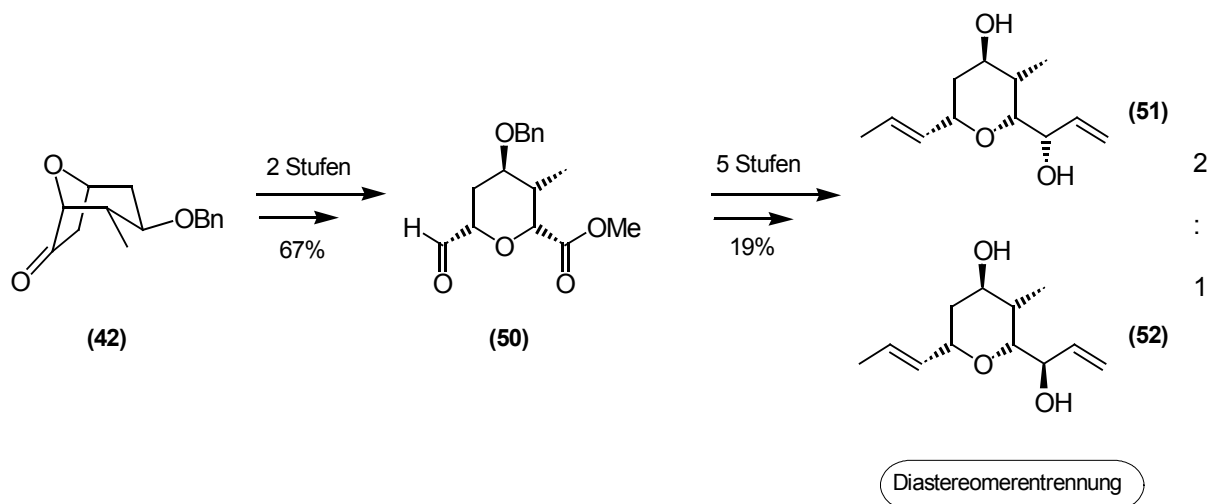


Abbildung 32: Synthese des Konstitutionsisomeren

5. Leucascandrolid A

5.1 Struktur von Leucascandrolid A

Das aus Schwämmen gewonnene Leucascandrolid A⁹ besteht aus einem 18-gliedrigen Makrolid, das durch zwei Sauerstoffatome überbrückt wird (Abb.: 33). Neben diesen beiden Tetrahydropyraneinheiten ist auch eine Oxazolseitenkette enthalten.

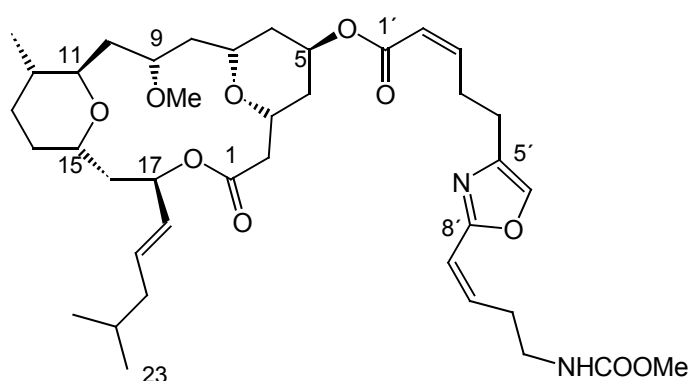


Abbildung 33: Leucascandrolid A

Es besitzt acht Stereozentren sowie zwei (*Z*)- und eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung. Durch seine ungewöhnliche Struktur und seine biologische Aktivität ist es eine interessante Syntheseherausforderung.

5.2 Veröffentlichte Synthese

Seit der Isolierung von Leucascandrolid A im Jahr 1996 sind drei Segmentsynthesen von Crimmins,⁸³ Kozmin,⁸⁴ Hoffmann⁸⁵ und eine Totalsynthese von Leighton⁸⁶ erschienen. Leighton gliedert das Molekül in zwei Untereinheiten; in das Makrolid und in die Oxazolseitenkette.

Die Makrolid-Darstellung beginnt mit dem Homoallylalkohol⁸⁷ **53** und endet nach 17 Stufen

83 Crimmins, M. T.; Carroll, C. A.; King, B. W. *Org. Lett.* **2000**, 5, 597.

84 Kozmin, S. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 755.

85 Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 177.

86 Hornberger, K. R.; Hamblett, C. L.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12894.

87 Paterson, I.; Wallace, D. J.; Gibson, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8911.

mit dem voll funktionalisierten, kupplungsfähigen Makrolid **70**.

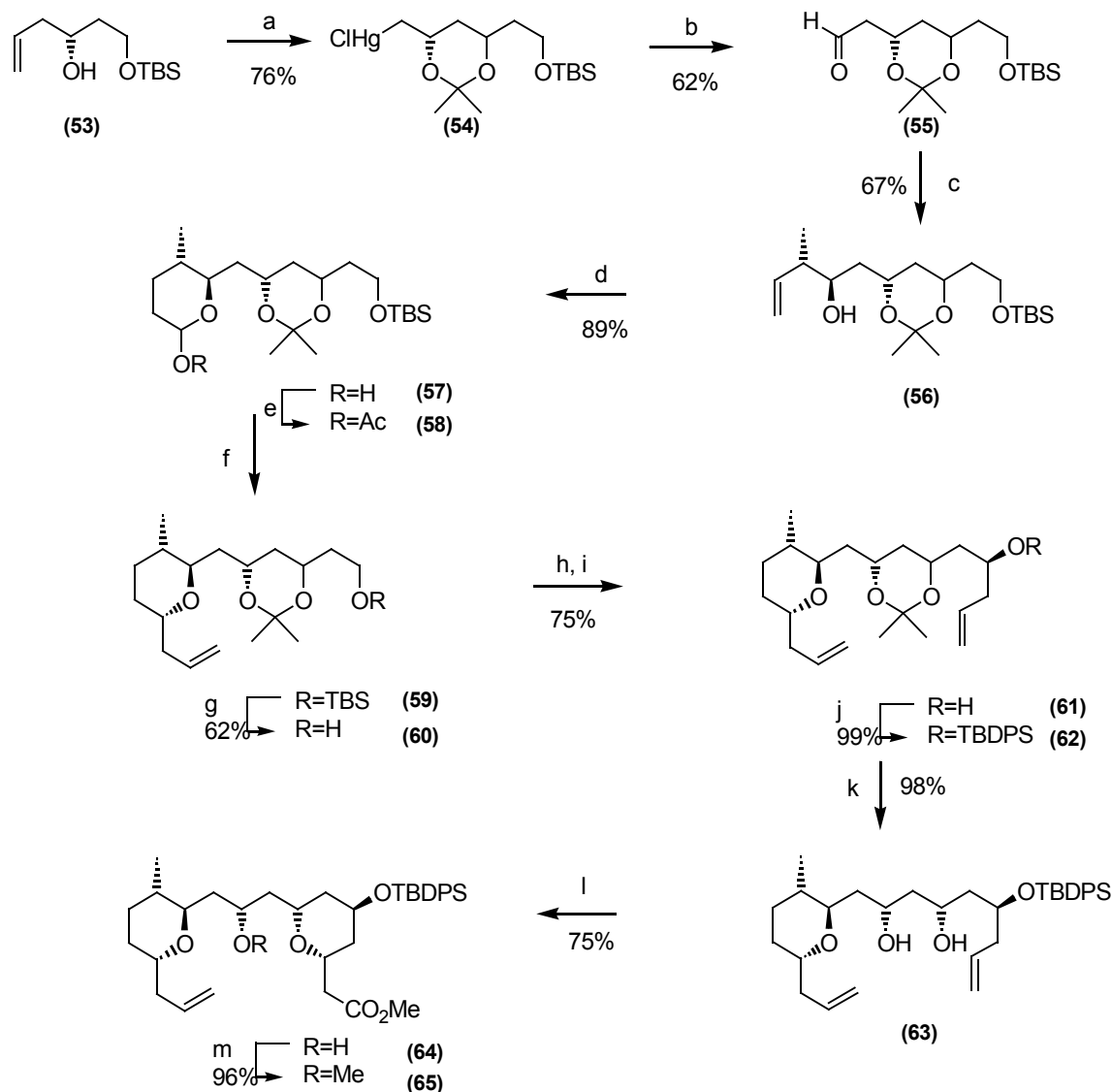


Abbildung 34: Synthese Leucascandrolid A von Leighton et al.

a) HgClOAc , Aceton, 5 mol% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, 0 °C to rt. b) 4 mol% $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$, 4 mol% $\text{P}(\text{O}-o-t\text{-BuPh})_3$, DABCO, 800 psi 1:1 CO/H_2 , EtOAc, 50 °C. c) (*E*)-crotyl-(*-*)-diisopinocampheylboran, BF_3OEt_2 , THF, -78 °C; NaOH, H_2O_2 . d) 2 mol% $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$, 8 mol% PPh_3 , 400 psi 1:1 CO/H_2 , THF, 50 °C. e) Ac_2O , DMAP, Pyridin, DCM. f) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_2\text{Cl}_2$, -78 °C. g) *n*- Bu_4NF , THF. h) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM, -78 °C to -40 °C. i) Allyl-(*-*)-diisopinocampheylboran, Et_2O , -78 °C to rt; NaOH, H_2O_2 . j) TBDPSCl, Imidazol, DMF. k) AcOH, H_2O , 40 °C. l) 10 mol% PdCl_2 , 4 equiv CuCl_2 , 1 atm CO, MeOH:PhCN (1:1). m) Me_3OBF_4 , Proton Sponge, 4 Å Molecular-Sieb, DCM.

Nach einer Methode von Wipf und Williams erfolgt die Bildung des Oxazols **72** in 64% Ausbeute. Durch anschließende Funktionalisierung wird die Seitenkette in 10 Stufen und einer Ausbeute von 14% dargestellt.

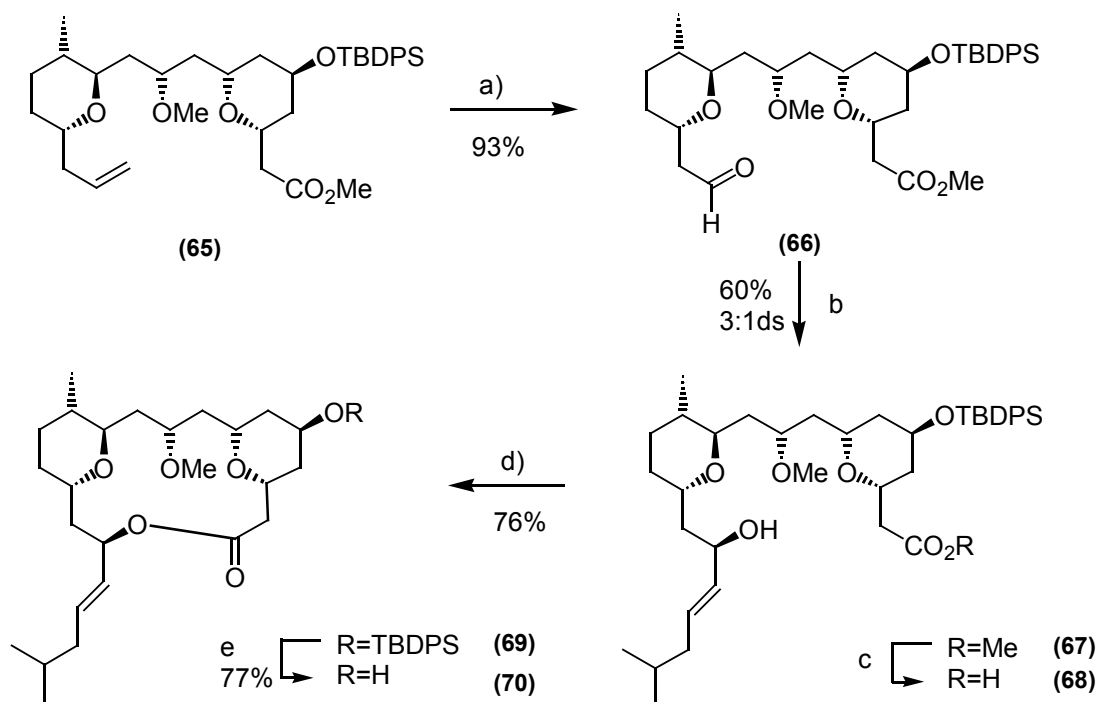


Abbildung 35: Synthese Leucascandrolid A von Leighton et al.

a) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; PPh_3 , rt. b) 4-Methyl-1-pentin, Cy_2BH , Et_2Zn , *N,N*-dibutylaminoethanol, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$, Toluol, -40°C . c) KOSiMe_3 , Et_2O . d) 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et_3N , DMAP, PhH. e) TBAF, THF.

Die Kupplung der beiden Fragmente **70** und **72** (Abb.: 36) beginnt mit der Generierung des Phosphonacetats **71** mit $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ ⁸⁸ und 1-Hydroxybenzotriazolhydrat.

⁸⁸ 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid

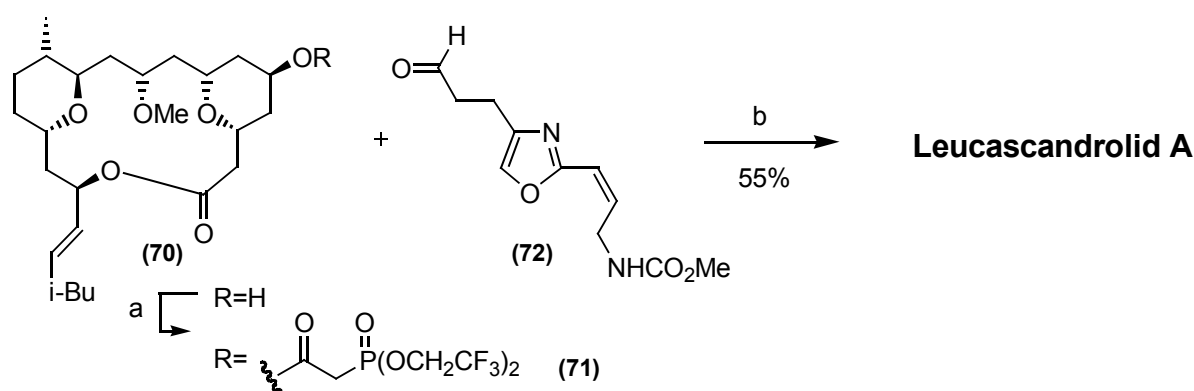


Abbildung 36: Synthese Leucascandrolid A von Leighton et al.

a) $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, EDCI·HCl, HOBt·H₂O, CH₂Cl₂. b) KHMDS, 18-Krone-6-CH₃CN, THF, -100 °C.

Anschließende Deprotonierung mit KHMDS in Anwesenheit von 18-Krone-6-Ether liefert unter Zugabe des Aldehyds **72** Leucascandrolid A in einem (*E*)/(*Z*)-Verhältnis von (7:1).⁸⁹

5.3 Retrosynthetische Überlegungen zu Leucascandrolid A

Basierend auf dem Oxabicyclenkonzept kann jeweils eine Tetrahydropyraneinheit von Leucascandrolid A aus einem bicyclischen Vorläufer generiert werden. Im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann konnte gezeigt werden, daß die Oxabicyclen⁹⁰ **3** und **rac 1** (Abb.: 37) hervorragende Vorläufer sind, da zum einen der Tetrahydropyranring bereits vorgebildet ist und zum anderen die konvexe Struktur ausgezeichnete Substratkontrolle ermöglicht.

Im Rahmen der Arbeit sollte das Leucascandrolid-A-Fragment C9-C17 enantiomerenrein dargestellt werden. Die retrosynthetische Zerlegung des funktionalisierten Leucascandrolid-Segments C9-C17 führt zu einer THP-Einheit **74** (Abb.: 37), die sich auf das bicyclische Keton **ent-1** zurückführen läßt. Das oxabicyclische Lacton **76** könnte aus dem [3.2.1]Oxabicyclus **ent-1** über Reduktion der Ketofunktion und Spaltung der Doppelbindung durch Hydroborierung, Oxidation zum Keton und Baeyer-Villiger-Umlagerung erhalten werden.

Die ersten Schritte bis zum oxabicyclischen Keton **42** sind bei der Darstellung des nichtnatürlichen Ratjadenfragments **17** und des Leucascandrolid-Fragments identisch, deshalb soll das racemische Gemisch erst auf einer späteren Stufe durch eine Racematspaltung getrennt werden.

⁸⁹ Die Gesamtausbeute wird nicht angegeben und kann aufgrund fehlender Daten nicht berechnet werden.

⁹⁰ Vakalopoulos, A. Dissertation, **2000**, Universität Hannover.

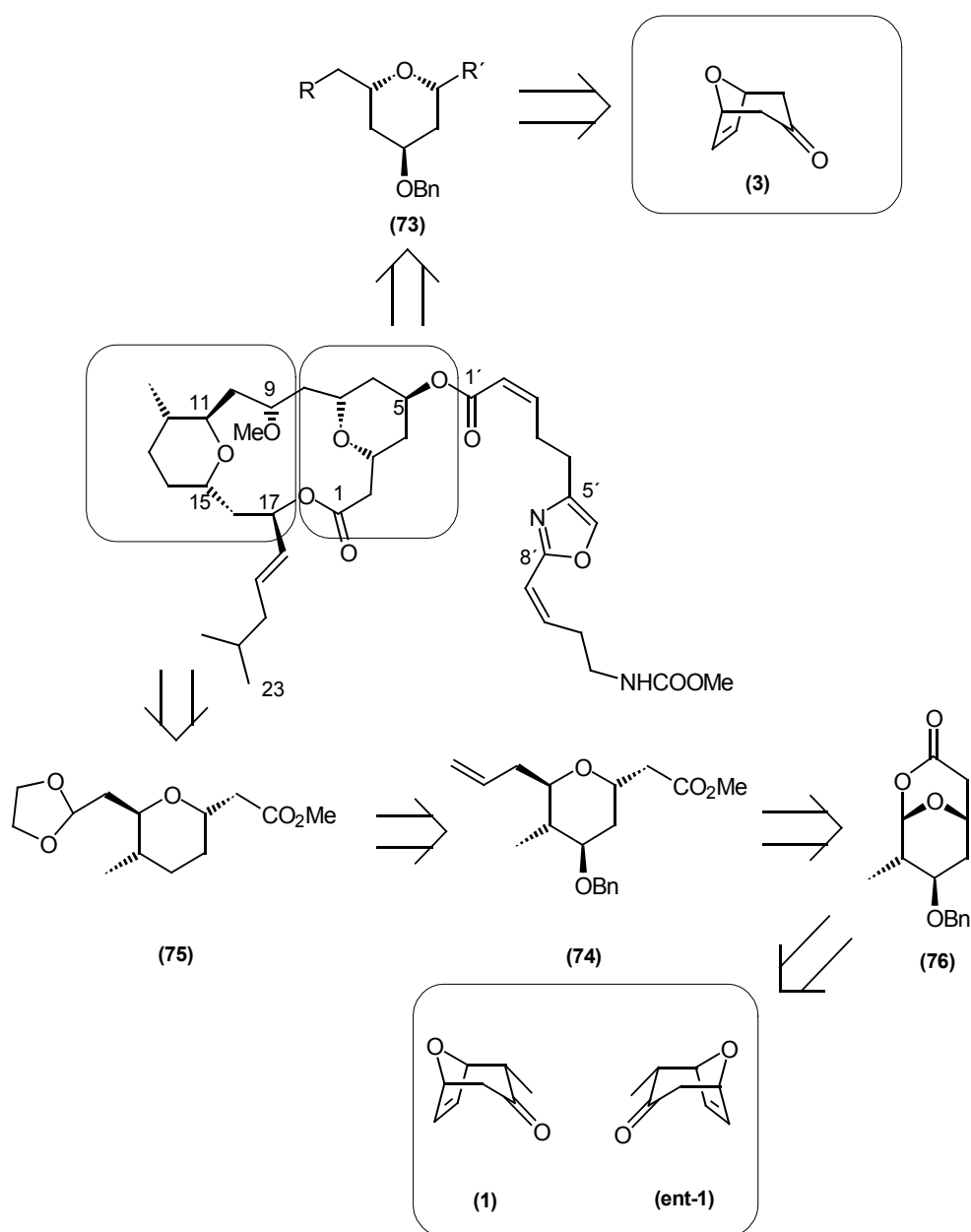


Abbildung 37: Retrosynthese Leucascandrolid A

Bei dem verwendeten C-Glycosid **74** handelt es sich um ein *trans*-C-Glycosid (bezogen auf C11 und C15), das im Rahmen einer Lactonacetalöffnung über einen S_N1 -ähnlichen Übergangszustand zugänglich sein sollte. Den Abschluß bildet eine Desoxygenierung an C13, um zur voll funktionalisierten Tetrahydropyraneinheit **75** zu gelangen.

Die Seitenkette C20-C23 könnte im Anschluß durch eine Nozaki-Kishi-Reaktion⁹¹ an die THP-Einheit **75** gekoppelt werden.

91 a) Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644; b) Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386; c) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048;

5.4 Darstellung des C9-C17-Segments von Leucascandrolid A

Für die Synthese des Leucascandrolid-Fragments wird das Konstitutionsisomer **42** benötigt, das man neben Keton **19** durch die Racematspaltung im Rahmen der unnatürlichen Ratjadon-Fragmentsynthese bereits erhalten hatte (Abb.: 25). Es wurde nach der Oxidation mit Pyridinium-Chlorochromat durch säulenchromatographische Trennung vom Konstitutionsisomer **19** abgetrennt und in 48 % Ausbeute dargestellt.

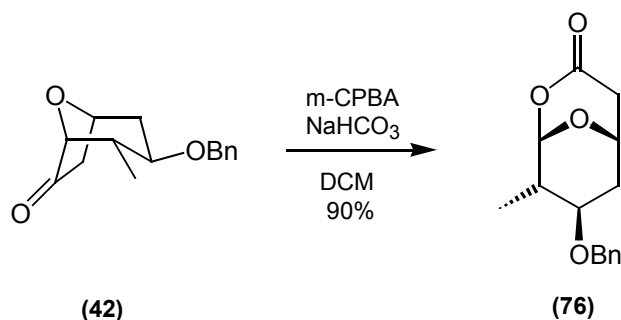


Abbildung 38: Baeyer-Villiger-Umlagerung

Anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure in gepuffertem Medium liefert das bicyclische Lacton **76** in 90% (Abb.: 38). Bei der Reaktion wird ausschließlich der Brückenkopf oxygeniert (FN = 2), da die Baeyer-Villiger-Reaktion regioselektiv ist. Die stereochemische Information (vier Stereozentren) bleibt auch nach der Oxidation voll erhalten.

5.4.1 *trans*-C-Glycoside

Bei dem oxabicyclischen Startmaterial ist durch die symmetrische Spaltung der Ethenobrücke die *cis*-C-glycosidische Anordnung vorgegeben. Dieses begründet sich mit der fixierten Geometrie der *cis*-Ethenobrücke. Die Geometrie der Oxabicycloketone erlaubt ebenfalls die regio- und stereokontrollierte Etablierung weiterer Substituenten. Durch regioselektive Enolisierung kann eine Vielzahl von Substituenten in α -Stellung eingeführt werden, so daß eine Reihe von Verbindungen hoher Diversität erhältlich sind. Arbeiten zur stereoselektiven Darstellung von polyhydroxylierten und differenzierten β -C-Glycosiden wurden von R. Dunkel, M. Menzel, H. Reuter und C. B. W. Stark durchgeführt. Auch *trans*-Glycoside sind durch das Oxabicyclenkonzept darstellbar.

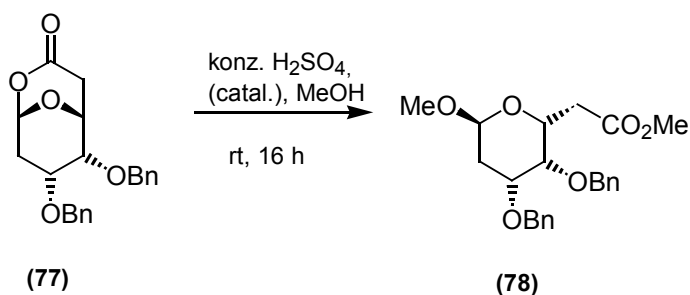


Abbildung 39: Darstellung von Tetrahydrofuranen durch Methanolyse

Durch die asymmetrische Hydroborierung der Ethenobrücke mit anschließender Baeyer-Villiger-Umlagerung wurde eine weitere Sauerstofffunktionalität am Brückenkopf eingeführt (FN = 2). Eine saure bzw. basische Verseifung liefert das geöffnete Methylacetal **78** (Abb.: 39).⁹²

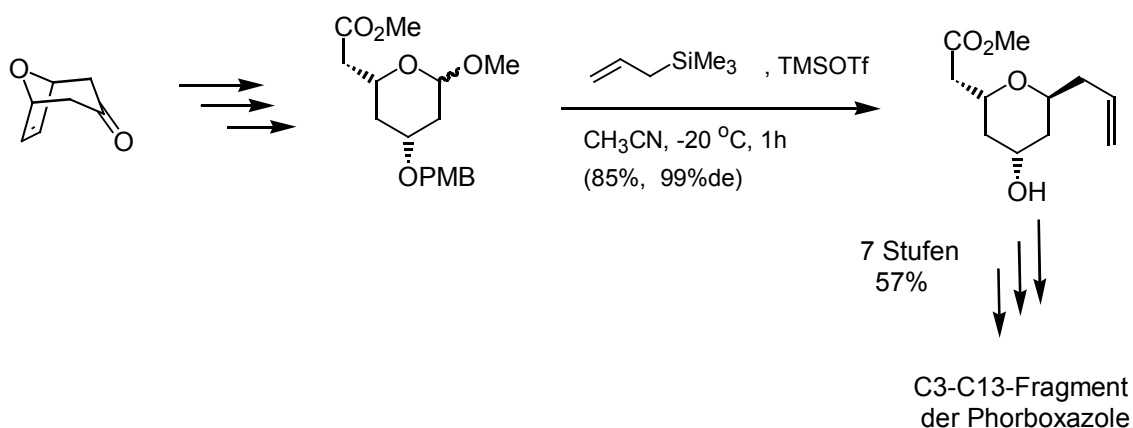


Abbildung 40: C3-C13-Fragment der Phorboxazole A und B nach P. Wolbers

Die anomere Position kann im Anschluß geeignet aktiviert oder wie in diesem Fall unverzüglich in eine Glycosidierungsreaktion eingesetzt werden. P. Wolbers konnte bereits die Vorteile derartiger anomerer Methylacetale aufzeigen (Abb.: 40).⁹³

5.4.2 Generierung von *trans*-C-Glycosiden

⁹² Gaertzen, O. Dissertation, Universität- Hannover, **1999**.

⁹³ Wolbers, P. Dissertation, Universität Hannover, **1998**.

Im Rahmen der Arbeiten von A. Misske und O. Gaertzen wurde die Synthese von C-Glycosiden aus anomeren bicyclischen [3.3.1]Lactonen weiter untersucht. Das oxabicyclische [3.3.1]Lacton **79** kann als verbrücktes Acetal betrachtet werden und verfügt daher über eine „intramolekulare Fluchtgruppe“ (Abb.: 41).

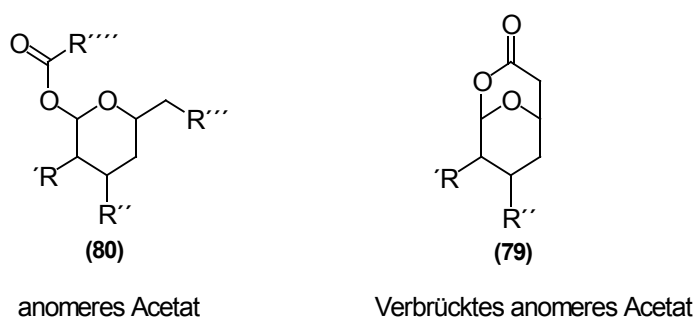


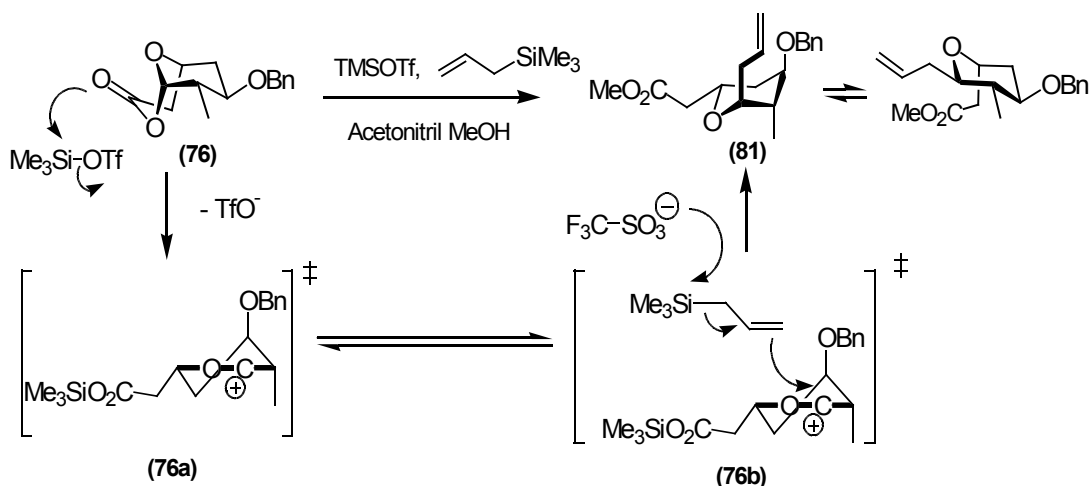
Abbildung 41: intramolekulare Fluchtgruppe

Nach Lewissäure-Aktivierung erfolgt der Bindungsbruch am anomeren Zentrum. Untersuchungen wurden hierzu bereits bei ähnlichen Systemen in guten Ausbeuten durchgeführt.⁹⁴

Es bildet sich selektiv das *trans*-C-Glycosid. Die Begründung hierfür liegt wahrscheinlich in der S_N1-artigen Reaktion über ein anomeres Kation (Abb.: 42).⁹⁵ Die Lewis-Säure bindet sich im ersten Schritt an den Carbonylsauerstoff und öffnet auf diese Weise das Lactonacetal. Das Molekül nimmt anschließend die energetisch günstigste Konformation ein, was gleichbedeutend mit einem konformativen Flip der THP-Einheit ist. Das entstandene Kation ist durch elektronische Wechselwirkung mit dem THP-Sauerstoff stabilisiert. Die Methylgruppe an C5 schirmt die Unterseite des Moleküls ab, so daß nur ein Oberseitenangriff stattfinden kann. Bei einer Reaktion mit Trimethylallylsilan kann das π -Orbital mit dem leeren sp²-Orbital an C6 reagieren und die anomere C-C-Bindung aufbauen.

94 a) Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett*, **1999**, 1041; b) Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6359.

95 Vgl. dazu: Bertozzi, C.; Bednarski, M. in *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*; Kahn, S. H.; O'Neill, R. A., Eds.; Harwood: Amsterdam **1996**.

Abbildung 42: Mechanismus zum *trans*-C-Glycosid

Besondere Aufmerksamkeit ist auf das Lösungsmittel zu richten,⁹⁶ in dem die Reaktion stattfindet. Bei Verwendung von Acetonitril kann dieses mit dem anomeren Zentrum wechselwirken, so daß der Angriff nur von der β -Seite erfolgen kann.³⁷

5.4.3 Aufklärung der Konformation

Für die Aufklärung der Stereochemie ist es zweckmäßig, sich zunächst Gedanken über die bevorzugte Konformation der möglichen Produkte zu machen. Eine spektroskopische Betrachtung des Esters *cis* **81** läßt eine Interaktion zwischen den Protonen an C2 und C6 erwarten (Abb.: 43). Dieses wird jedoch nicht beobachtet. Gefunden werden Signale zwischen den Protonen an C6 und C4; C6 und C7 Protonen. Daraus läßt sich in Anlehnung an die Literatur (s. o.) schließen, daß die Addition *trans*-selektiv verläuft und Ester *trans* **81** die Konfiguration repräsentiert.⁹⁷

⁹⁶ Gaertzen, O. Persönliche Mitteilung.

⁹⁷ Strukturbestätigung: ^1H -COSY, NOESY, HMBC, HMQC-Spektren (500 MHz, CDCl_3) mit freundlicher Unterstützung von E. Hofer, Universität Hannover.

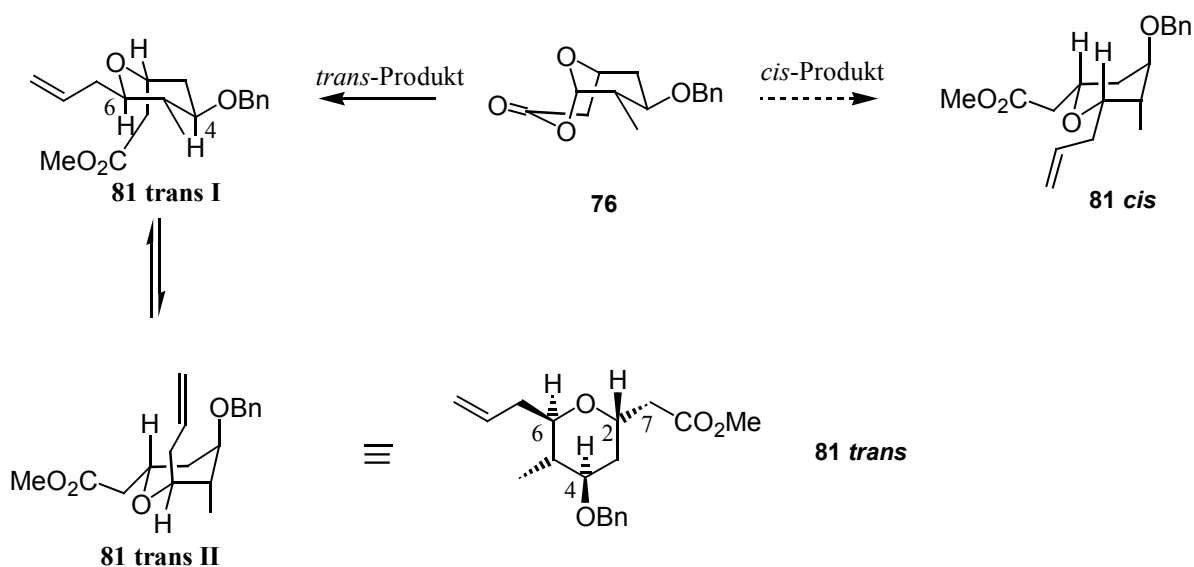


Abbildung 43: Stereochemische Betrachtung

5.4.4 C-Glycosidierung des Lactons mit gleichzeitiger Veresterung

Die Öffnung des Lactons mit Allyltrimethylsilan und katalytischen Mengen TMSOTf lieferte den Methylester **trans 81** in 90% Ausbeute. Als Ursache der „in situ“-Veresterung ist freiwerdende Trifluormethansulfonsäure zu sehen, die die Veresterung katalysiert. (Abb.: 44).

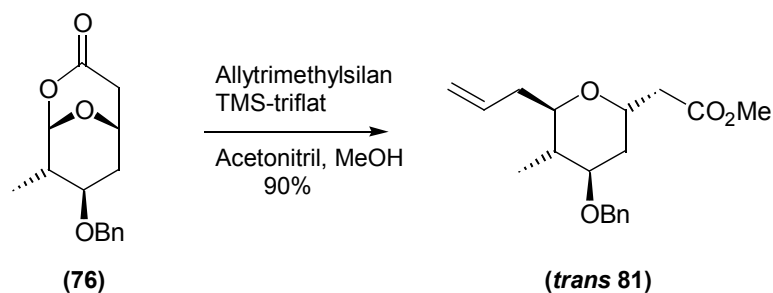


Abbildung 44: Öffnung des Lactons

5.4.5 Ozonolyse und Schützung des Aldehyds

Ozonolyse des Esters **81** und reduktive Aufarbeitung mit Triphenylphosphin lieferte Aldehyd **82** in 98% Ausbeute (Abb.: 44.2). Aufgrund der hohen Reaktivität muß Aldehyd **82** geschützt werden, wofür es verschiedene Möglichkeiten gibt.

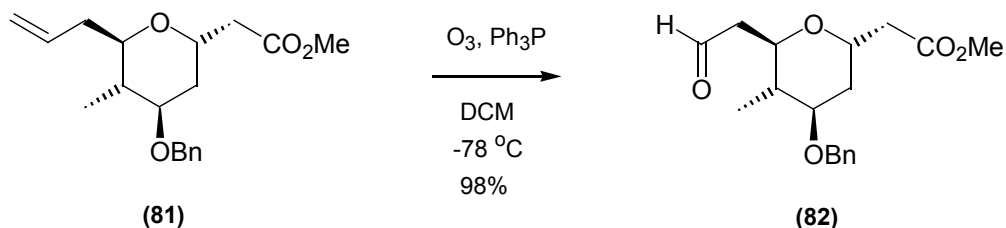


Abbildung 44.2: Ozonolyse

Zuerst wurde versucht, Aldehyd **82** durch Überführung in das Thioacetal unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzylschutzgruppe zu schützen. Diese Reaktion wurde unter lewissauren Bedingungen an ähnlichen Systemen von A. Vakalopoulos erfolgreich durchgeführt. Die Bildung des Thioacetals **139** wurde auch am Leucascandrolidsystem in 90% Ausbeute beobachtet, leider verlief die gleichzeitige Entschützung nur sehr unbefriedigend, so daß Alkohol **140** nur in 8 % Ausbeute isoliert wurde (von der Gesamtausbeute) (Abb.: 45).

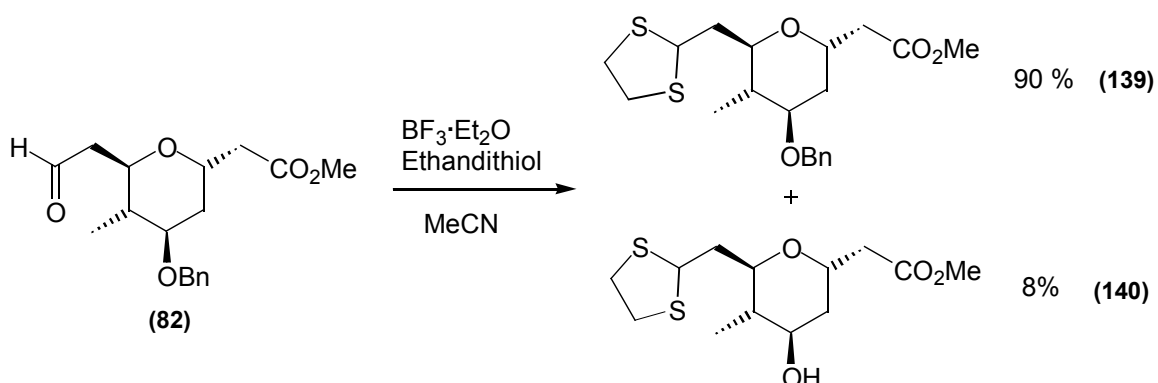


Abbildung 45: Schützung als Thioacetal

Auch bei längeren Reaktionszeiten und größerem Überschuß an $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ konnte keine Ausbeutesteigerung, sondern nur die Zersetzung des Startmaterials festgestellt werden. Daher war es notwendig eine Methode zur Entschützung des Alkohols in Gegenwart des Thioacetals zu etablieren. Die Hydrierung mit Palladium auf Kohle zur Entfernung von Benzylschutzgruppen konnte hier nicht angewendet werden, da der Katalysator durch den Schwefel deaktiviert würde. Die Entschützung nach Freeman⁷⁸ mit Lithiumdi-*tert*-butylbiphenyl wurde bereits an ähnlichen Systemen in Gegenwart eines Esters ausprobiert und mißlang. Daher sollte eine andere Schutzgruppe für Aldehyd **82** verwendet werden. Als nächste Methode wurde eine Acetalisierung mit *para*-Toluolsulfonsäure und Ethylenglykol versucht, die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mißlang (s. Tabelle).

#	Reagenz	Diol/Acetal	Bedingungen	Ausbeuten
1	para-Toluolsulfonsäure	Ethylenglykol	Rückfluß, Wasserabscheider	Reisolierung des Startmaterials
2	para-Toluolsulfonsäure	Ethylenglykol	Molekularsieb	Reisolierung des Startmaterials
3	Pyridiniumtoluolsulfonat	2-Ethyl-2.5.5-trimethyl-1.3-dioxan	35 °C, 35 mbar	Reisolierung des Startmaterials

Der Grund für das Mißlingen der Acetalisierung unter Standardbedingungen könnte die kleine Ansatzgröße sein, die den Einsatz eines Wasserabscheiders schwierig gestaltet. Eine andere Methode, um einer Reaktion Wasser zu entziehen, ist die Verwendung von Molekularsieb. Aber auch bei dieser Variante wurde das Startmaterial reisoliert. Daher wurde eine Umacetalisierung in Betracht gezogen. Hierbei wird Ketal **85** mit Pyridiniumtoluolsulfonat und Aldehyd **82** bei 35°C und vermindertem Luft-Druck (25 mbar), um das entstehende Butanon aus der Reaktion zu entfernen, umgesetzt. Auch hier wurde das Startmaterial reisoliert (Abb.: 46).

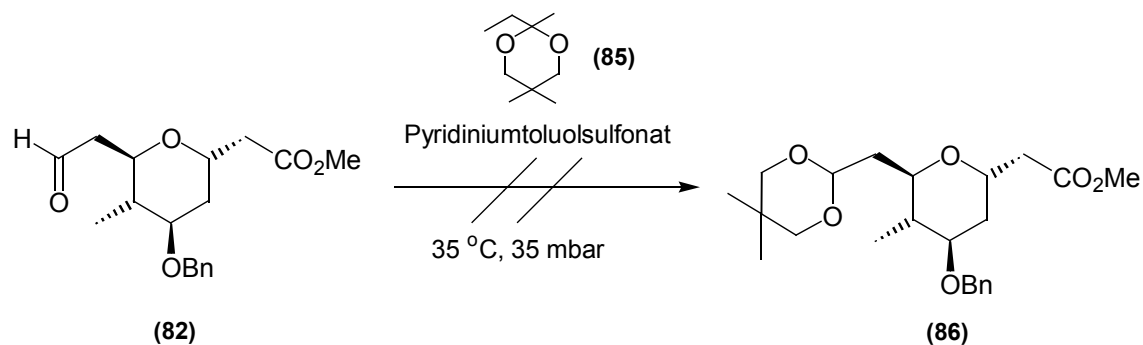


Abbildung 46: Acetalisierung

Eine Alternative besteht in der Umsetzung des Aldehyds **82** mit 1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethan und TMSOTf bei -5°C, wodurch das Acetal **83** in 94 % Ausbeute generiert wurde (Abb.: 47).⁹⁸

98 Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357.

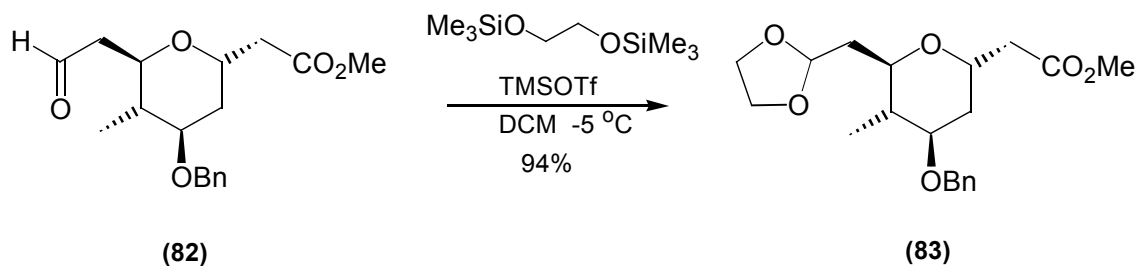


Abbildung 47: Ozonolyse und Schützen des Aldehyds

5.4.6 Entfernung der Benzylschutzgruppe und Desoxygenierung

Im nächsten Schritt war es nun erforderlich, die Benzylschutzgruppe⁹⁹ zu entfernen. Unter Standardbedingungen (10 % Palladium auf Kohle) konnte Alkohol **87** in 96 % Ausbeute erhalten werden (Abb.: 48).

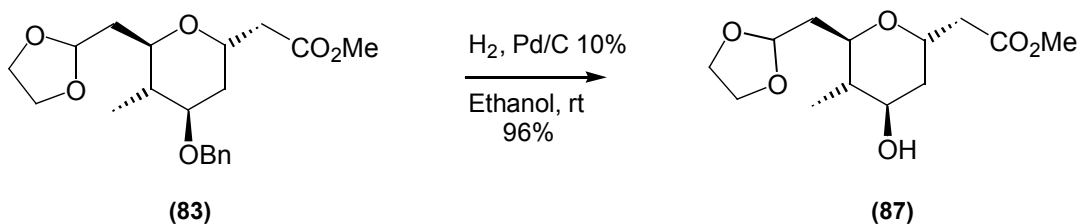


Abbildung 48: Debenzylierung

Der so entstandene sekundäre Alkohol muß nun einer Desoxygenierung unterzogen werden. Hierzu sollte Alkohol **87** in eine gute Fluchtgruppe überführt und reduktiv entfernt werden. Aufgrund der einfachen Darstellung wurde das Mesylat als Fluchtgruppe gewählt.

Die Mesylierung des Alkohols **87** erfolgte in THF bei 0°C mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin.¹⁰⁰ Das Mesylat konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in 91% isoliert werden.

Bei der anschließenden reduktiven Desoxygenierung sollte gleichzeitig der Ester zum Alkohol reduziert werden. Die Umsetzung mit drei verschiedenen Reduktionsmitteln (L-Selectrid, Lithiumaluminiumhydrid und Red-Al) führte jedoch ausschließlich zu Reduktion des Esters

99 a) Bommer, R.; Kinzy, W.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 425; b) Feifelder, M. *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1978**; c) Willson, T. M.; Kocienski, P.; Jarowicki, K.; Isaac, K.; Hitchcock, P. M.; Faller, A.; Campbell, S. F. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1767; d) Vedejs, E.; Buchanan, R. A.; Watanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8430.

100 Kabalka, G.W.; Varma, M.; Varma, R.S.; Srivastava, P.C.; Knapp, F.F. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2386.

ohne die erwünschte Entfernung des Mesylates.

Eine weitere Methode, um zur desoxygenierten THP-Einheit **90** zu gelangen, ist die Übertragung von atomarem Wasserstoff durch Tri-*n*-butylzinnhydrid.¹⁰¹ Zunächst wird der Alkohol in ein Thiokohlensäure-Derivat überführt, das in einer anschließenden Radikalreaktion mit Tri-*n*-butyl-zinnhydrid reagiert.

Diese sogenannte Barton-Desoxygenierung liefert im allgemeinen gute Ausbeuten mit sekundären Alkoholen. Die Anwendung auf den Alkohol **87** erfolgt über das Thiocarbonylimidazolid **89**, welches in 87 % Ausbeute dargestellt werden konnte (Abb.: 49).

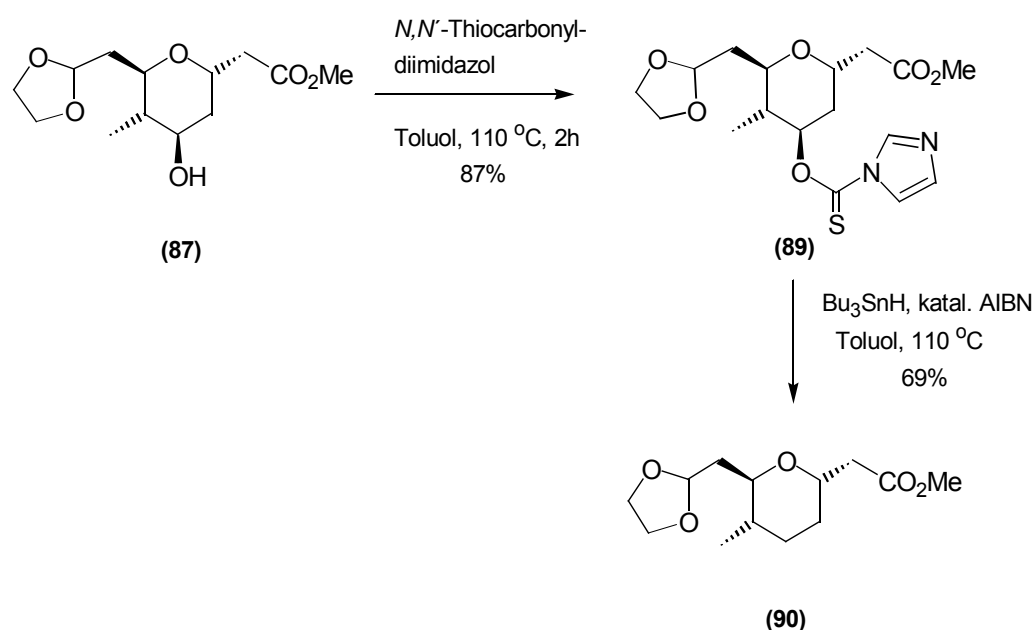


Abbildung 49: Desoxygenierung

Die Desoxygenierung wurde mit Bn_3SnH und katalytischen Mengen AIBN durchgeführt und lieferte den Ester **90** in 69 % Ausbeute.

5.4.7 Zwischenergebnis

Ausgehend vom enantiomerenreinen Bicyclus **42** konnte durch eine Baeyer-Villiger-Umlagerung und anschließender $\text{S}_{\text{N}}1$ -artiger Substitution das *trans*-C-Glycosid **81** in guten

¹⁰¹ a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc.; Perkin. Trans. 1* **1975**, 1574; b) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609; c) Pullukat, T. J.; Urry, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 20, 1953.

Ausbeuten erhalten werden. Die folgende Ozonolyse lieferte Aldehyd **82**, der als cyclisches Acetal geschützt wurde. Anschließend Debenzylierung und Überführung des entstandenen Alkohols **87** in das Thiocarbonylimidazolid **89** lieferte nach der Reduktion mit Tri-*n*-butylzinnhydrid den Tetrahydropyranring **90** mit voll funktionalisierten Termini. Somit konnte in sieben Stufen ausgehend vom Keton **42** die THP-Einheit **90** in einer Gesamtausbeute von 43 % dargestellt werden (Abb.: 50). Nachteil dieser Darstellungsmethode ist sicherlich die Überfunktionalisierung der THP-Einheit, da hier auf einer späten Stufe eine Desoxygenierung durchgeführt werden muß und ein Stereozentrum vernichtet wird, jedoch blieben durch den „Racemic Switch“ Synthesestufen erspart.

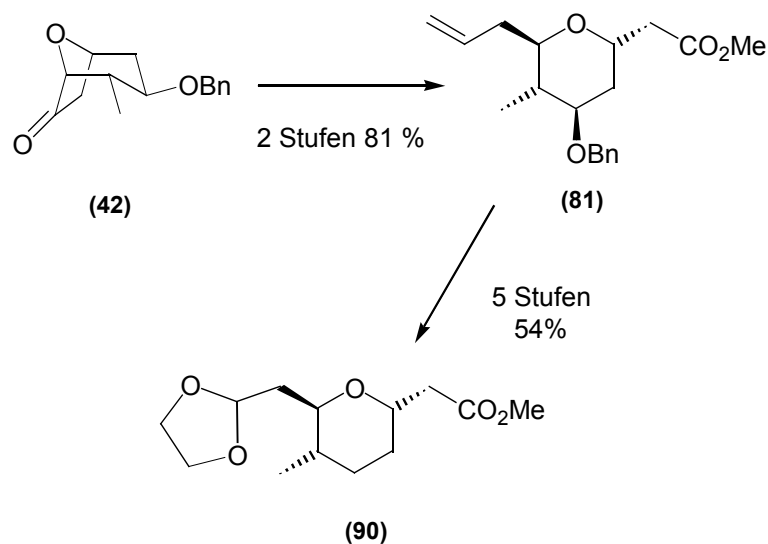


Abbildung 50: Leucascandrolid-Fragment

6. Disorazol B₁-Segmentsynthese C7-C11

6.1 Strukturen der Disorazole

Die Disorazole sind 30-gliedrige makrocyclische Dilactone mit jeweils zwei 2,4-disubstituierten 1,3-Oxazolinheiten. Insgesamt wurden von Höfle *et al.* 29 verschiedene Strukturisomere isoliert.¹⁰² Sie werden in neun Gruppen (A-I) unterteilt, die jeweils eine Modifikation der Grundstruktur darstellen. Die Unterschiede resultieren aus Veränderungen der Konfiguration und Lage von Doppelbindungen, Epoxideinheiten, Hydroxy- und

¹⁰² Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiotics* **1995**, 48, 33.

Methoxygruppen. Im Jahresbericht 1999¹⁰³ der GBF wurde die absolute Konfiguration der stereogenen Zentren von Disorazol A₁ vorgestellt. Die Disorazole B₁ und C₁ sind C₂-symmetrisch (Abb.: 51). Darüber hinaus existieren in allen Disorazolen in der Regel acht (*E*)- oder (*Z*)-disubstituierte Doppelbindungen. Die Disorazole G unterscheiden sich vom Grundgerüst durch Umlactonisierung und der damit verbundenen Erhöhung der Ringgröße auf 32 bzw. beim Disorazol G₃ auf 34.

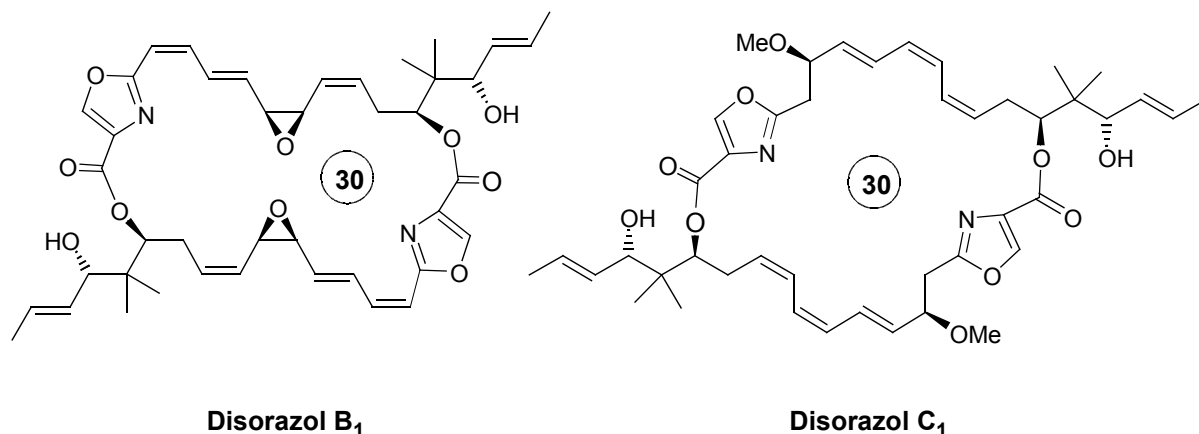


Abbildung 51: Symmetrische Disorazole

6.2 Veröffentlichte Synthese

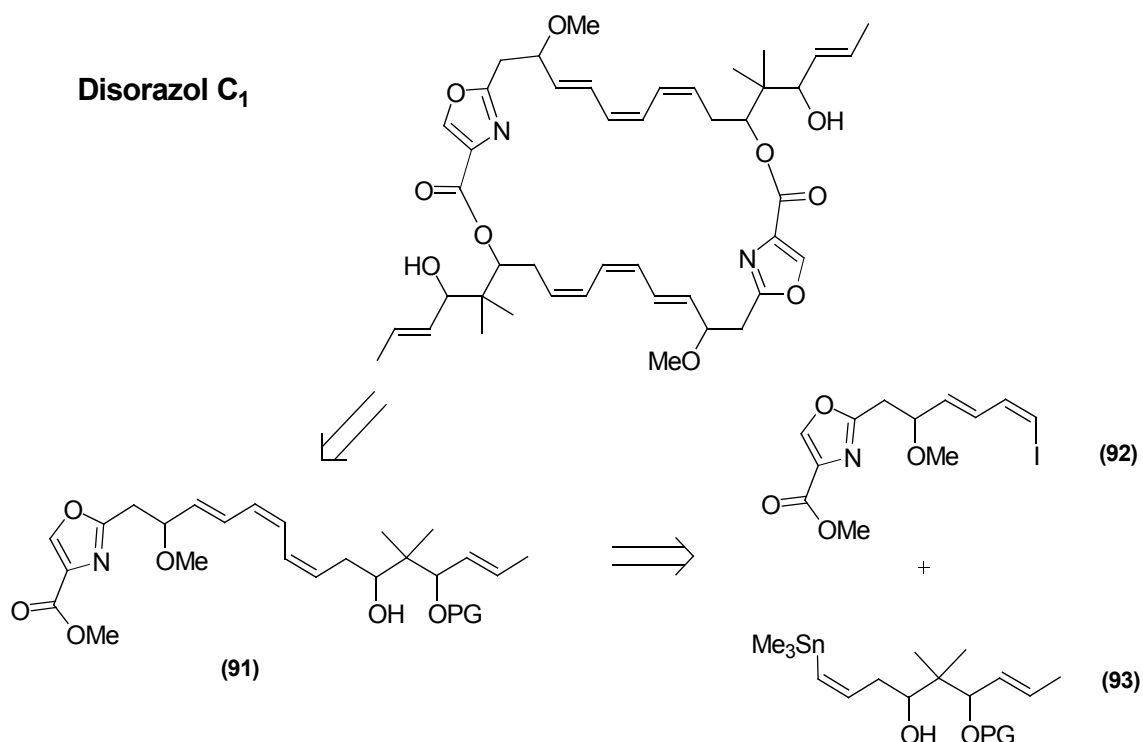
Seit der Isolierung und Charakterisierung der Disorazole im Jahr 1994 ist bislang eine Segmentsynthese (Disorazol C₁) von Meyers *et al.*¹⁰⁴ veröffentlicht worden.

6.2.1 Segmentsynthese von Meyers

Meyers *et al.* synthetisierten die Hydroxysäure C₁-C₁₉ des symmetrischen Disorazols C₁. Für die Retrosynthese wurde Disorazol C₁ zunächst in zwei identische Hydroxysäuren zerlegt, die ihrerseits aus Vinyljodid **92** und Vinylstannan **93** erhältlich sind.

¹⁰³ Preprint of the GBF Annual Report **1999/2000**.

¹⁰⁴ Hillier, M. C.; Park, D. H.; Price, A. T.; Ng, R.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2821.

Abbildung 52: Retrosynthese von Disorazol C₁ nach Meyers et al.

Die Darstellung der Oxazoleinheit **92** (Abb.: 53) beginnt mit dem Ester **94**, der nach einer Methode von Moriwake in guten Ausbeuten hergestellt werden kann. Im weiteren Verlauf der Oxazol-Darstellung benötigt Meyers neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13%.

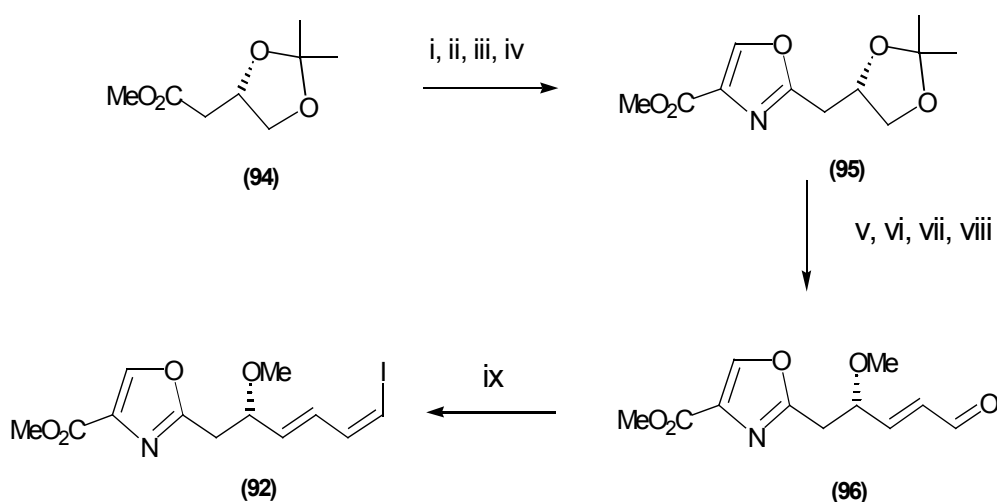


Abbildung 53: Darstellung des Oxazolfragments

2N LiOH, THF; ii) *D,L*-Serin-OMe, 1,1'-CDI, THF; iii) DAST, CH₂Cl₂, -78 °C; iv) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 53% über vier Stufen; v) a) Dowex-H⁺, MeOH; b) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂ (0.05 M), -78 °C; vi) a) MeI, Ag₂O, CH₃CN, Δ; b) TBAF, THF, 55% über vier Stufen; vii) SO₃·Pyr, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂; viii) Ph₃P=CH₂CHO, Benzol, Δ; ix) IPh₃P⁺CH₂I, NaHMDS, HMPA, THF, -78 °C, 44 % über vier Stufen

Die Generierung der Seitenkette wird durch eine modifizierte Mukaiyama-Aldol-Reaktion¹⁰⁵ zwischen dem O-Silylketenacetal **99** und dem (*E*)-Crotonaldehyd **98** begonnen.

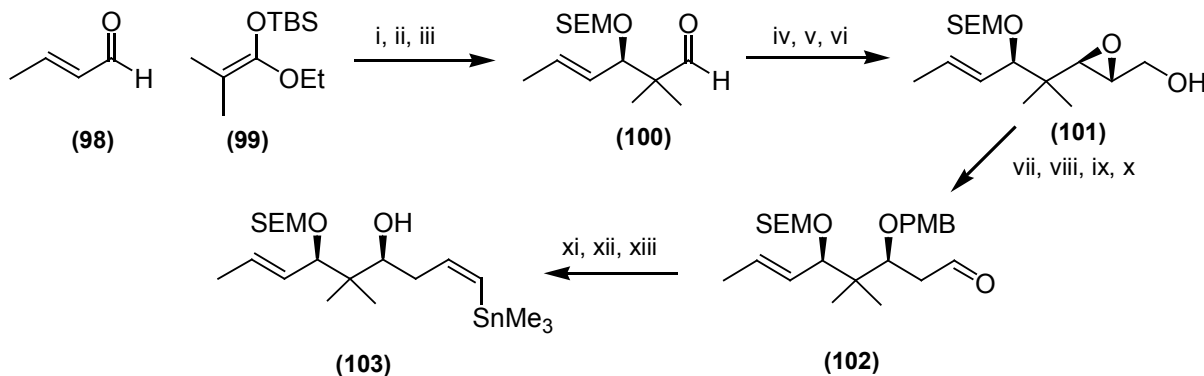


Abbildung 54: Darstellung der Seitenkette

i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, *N*-Ts-L-Valin, CH_2Cl_2 , -78°C ; ii) SEMCl, Hünig-Base, CH_2Cl_2 , -78°C ; iii) 80% AcOH, 57% über drei Stufen; iv) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, Toluol, THF; v) DIBAH, CH_2Cl_2 , -78°C ; vi) (-)-DIPT, *t*-BuOOH, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, CH_2Cl_2 , -30°C , 69% über drei Stufen; vii) Red-Al, THF, -20°C ; viii) *p*-Methoxybenzylidenedimethylacetal, PPTS, CH_2Cl_2 ; ix) DIBALH, CH_2Cl_2 , -78°C ; x) Dess-Martin-Periodinan, Pyridin, *t*-BuOH, CH_2Cl_2 , 63 % über vier Stufen; xi) $\text{I}^+\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$, NaHMDS, HMPA, THF, -78°C ; xii) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O ; xiii) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, Li_2CO_3 , THF, rt, 40% über drei Stufen

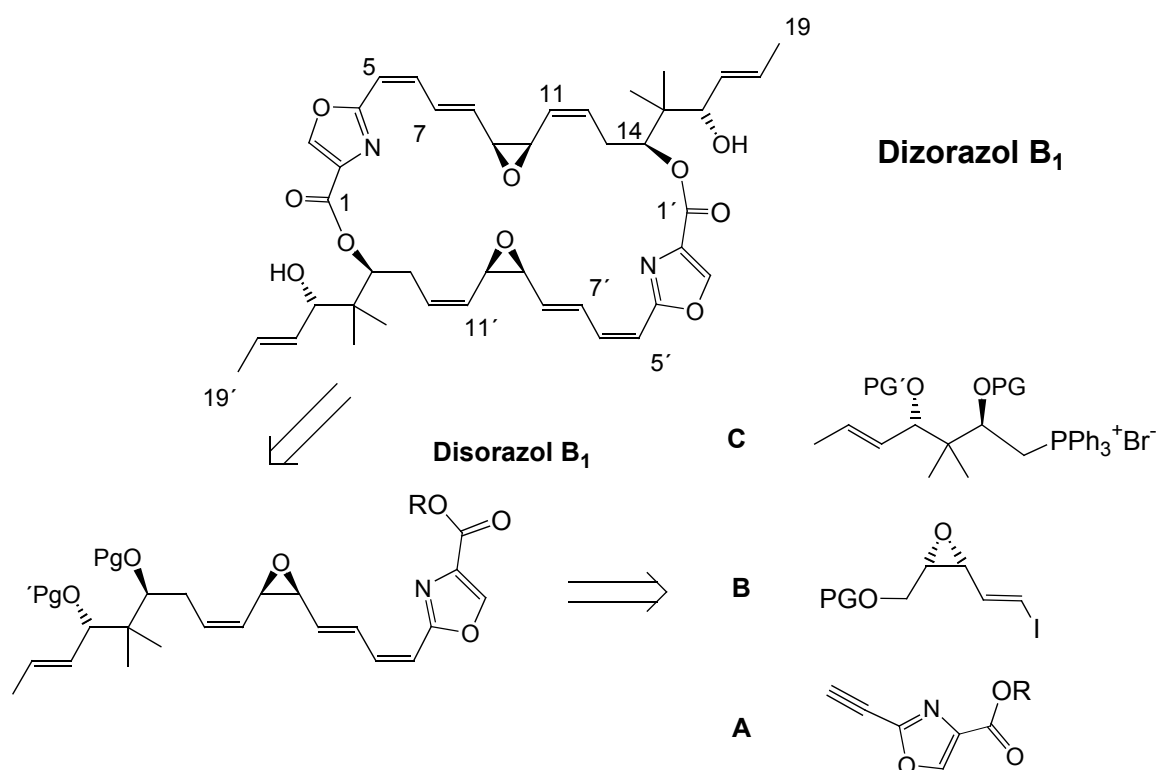
Im Anschluß daran erhält Meyers in einer 13-Stufensequenz die Zinn-Verbindung **103** mit 10 % Ausbeute. Beide Fragmente werden durch eine Stille-Kupplung (76% Ausbeute) zum C1-C19-Fragment von Disorazol C₁ gekuppelt. Die Dimerisierung zum Naturstoff gelang bis jetzt nicht. Nach den neuesten Literaturdaten,¹⁰⁶ entsprach die absolute Konfiguration der Synthese nicht der des Naturstoffes.

6.3 Retrosynthese von Disorazol B₁

Aufgrund der Tatsache, daß es sich bei Disorazol B₁ um ein symmetrisches Makrodiolidd handelt, stellen die ersten Schritte der Retrosynthese die Öffnung des Lactons und Spaltung des Esters dar (Abb.: 55). Die monomeren Hydroxysäuren lassen sich in die Fragmente **A**, **B** und **C** zerlegen.

¹⁰⁵ a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503; b) Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276.

¹⁰⁶ Jahresbericht der GBF **1999/2000**.

Abbildung 55: Retrosynthese von Disorazol B₁

Phosphoniumsalz **C** und Epoxid **B** sollen über eine Z-selektive Wittig-Olefinierung, die C - C - Bindung zwischen Vinyljodid **B** und Alkin **A** über eine Sonogashira-Kupplung^{107,108,109,110} verknüpft werden. Eine Lactonisierung sollte nach der Zusammenführung der drei Segmente die Synthese des Makrodiolids vollenden. Die Dreifachbindung würde im Anschluß durch eine Lindlar-Hydrierung in das (Z)-Olefin an C5 und C6 überführt. Anschließende Entschützung der Alkoholfunktionen liefert Disorazol B₁.

Wesentlicher Bestandteil der Synthese aller Bausteine sollte die flexible Darstellung und Generierung der Stereozentren sein, da zum Zeitpunkt der Planung die absolute Konfiguration des Disorazols B₁ noch nicht bekannt war. Ebenso sollte die Reihenfolge der beiden C-C-Verknüpfungsreaktionen (Sonogashira und Z-selektive Wittig-Olefinierung) frei wählbar sein.

- 107 Bei der Sonogashira-Reaktion katalysiert in Gegenwart einer Base eine Mischung von Palladium und CuI die Kupplung eines terminalen Alkins mit Vinyl- oder Arylhalogeniden.
- 108 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467.
- 109 Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, **1998**, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.
- 110 a) Nicolaou, K. C.; Dai, W, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387; b) Crombie, L.; Horsham, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4879; c) Just, G.; O'Connor, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 753; d) Guillerm, D.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5857.

6.4 Aufbau des C7-C11-Fragments

Cis-Epoxyalkohol **104** ist in der Literatur eingehend beschrieben und kann ausgehend von dem kommerziell erhältlichen mono-geschützten *cis*-Butenol **105** durch eine Sharpless-Epoxidierung^{111,112} und anschließende Oxidation zum Aldehyd erhalten werden. Anschließend erfolgt die Einführung der *trans*-Doppelbindung.

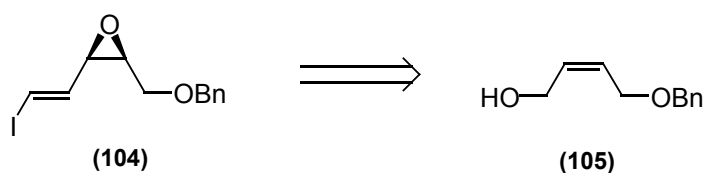


Abbildung 56: B-Fragment

Vinyliodid **104** könnte nun in einer Sonogashira-Reaktion eingesetzt werden und mit dem Oxazolbaustein gekoppelt werden. Für die Durchführbarkeit der Sonogashira-Reaktion in Gegenwart eines freien Alkohols gibt es in der Literatur zahlreiche Beispiele.¹¹³ Hierzu ist eine selektive Entschützung der Alkoholfunktion in Gegenwart des Vinyliodids und des Epoxids notwendig.

6.4.1 Darstellung des C7-C11 Epoxidfragments

Die Epoxidierung des *cis*-Butenols zum *cis*-Epoxyalkohol **110** ist in der Literatur eingehend beschrieben und wurde ausgehend von dem kommerziell erhältlichen mono-geschützten *cis*-

111 Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136.

112 Pfenninger, A. *Synthesis*, **1986**, 89.

113 a) Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6403; b) Harens, S. H.; Hergerrother, P. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1763; c) Mal'kina, A. G.; Brandsma, L.; Vasilevsky, S. F. Trofimov, B.A. *Synthesis*. **1996**, 589.

Butendiol (**109**) durch eine Epoxidierung erhalten (Abb.: 57).^{114,115,116}

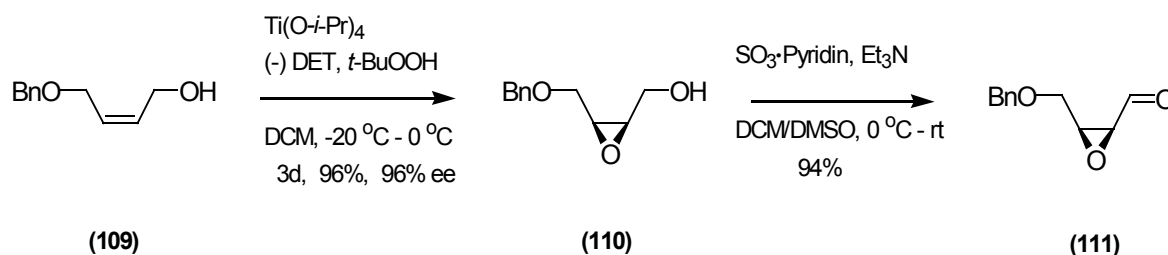


Abbildung 57: Epoxidierung und Oxidation

Die asymmetrische Epoxidierung von *cis*-4-Benzyloxy-2-buten-1-ol (**109**) wurde mit Titan-*tetra*-isopropyloxid, *tert*-Butylhydroperoxid und (-)-Diethyltartrat über drei Tage bei 0 °C unter Zusatz von Molekularsieb durchgeführt.

Es gelang die Darstellung des *cis*-Epoxyalkohols in 96% Ausbeute. Der Enantiomerenüberschuß wurde mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt und beträgt 96 %. Die anschließende Oxidation zu Aldehyd **111** in nahezu quantitativer Ausbeute beruht auf den Ergebnissen von F. Haunert,¹¹⁷ der die besten Resultate mit einem Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex erzielte.

Im folgenden Schritt sollte durch eine Takai-Olefinierung das *E*-Vinyljodid erzeugt werden.

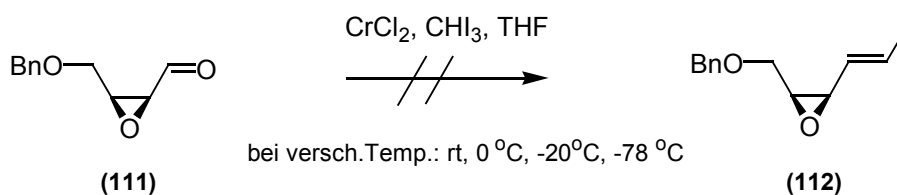


Abbildung 58: Takai-Olefinierung

Diese wurde bei verschiedenen Temperaturen (Abb.: 58) ohne Erfolg durchgeführt. Auch bei

- 114 a) Stark, C. B. W.; *Synthesis of the C10-C17 fragment of Rapamycin*, Department of Chemistry, Cambridge University, UK, **1994**; b) Schinzer, D. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, *37*, 1294; c) Zhi-min, W.; Wei-shan, Z.; Guo-giang, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 6221; d) Hill, J. G.; Rossiter, B. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3607; e) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- 115 a) Martin, V. S.; Woodard, S. S. Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237; b) Hill, J. G.; Rossiter, B. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3607; c) Reed, L. A.; Yukishige, I.; Masamune, S.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6468; d) Carey, F. A.; Sundberg, R. *Organische Chemie*. **1995**, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim.
- 116 a) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.; b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- 117 Haunert, F. Diplomarbeit, Universität Hannover, **1999**.

einer neueren Variante der Takai-Reaktion¹¹⁸ mit katalytischen Mengen CrCl_2 in Gegenwart von Zink und Trimethylsilylchlorid erfolgte Zersetzung des Aldehyds **111**. Grund hierfür ist wahrscheinlich eine Interaktion des Chrom-Kations mit dem Epoxid, die zu einer Zerstörung der Edukte führt.

Da in der Literatur die Darstellung eines Vinylbromids bekannt war,¹¹⁹ wurde die Synthese auf das untersuchte System übertragen. Die Darstellung des Vinylbromids **113** mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin gelang in 53 % Ausbeute (Abb.: 59).

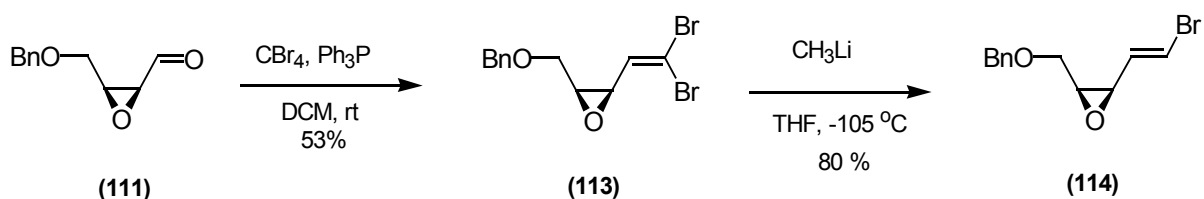


Abbildung 59: (E)-Vinylbromid

Die Umwandlung eines analogen Vinylbromids in das erwünschte *trans*-Vinylbromid wurde bereits von Pale¹²⁰ erfolgreich durchgeführt und konnte in 80 % Ausbeute auf das benzylgeschützte Epoxid übertragen werden. Es wird Methyllithium zu Vinylbromid **113** in THF bei -105°C getropft und das *trans*-Vinylbromid **114** erhalten (Abb.: 59).

Die Reaktion ist stark temperatursensitiv; bei höherer Temperatur bildet sich auch das *cis*-Produkt. Die *trans*-Konfiguration wurde aufgrund der Protonenkopplung im ^1H -NMR-Spektrum nachgewiesen. Bei dem Versuch die Ergebnisse auf die analogen Iodid-Verbindungen zu übertragen, konnte mit Tetraiodmethan und Triphenylphosphin kein Vinyljodid dargestellt werden (Abb.: 60).

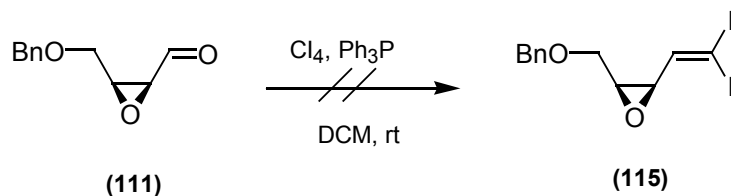


Abbildung 60: Reaktion mit Tetraiodmethan

118 Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991.

119 Grandjean, D.; Pale, P.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3529.

120 Grandjean, D.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1155.

Erst die Verwendung von Iodoform, Triphenylphosphin und Kalium-*tert*-butylat ergab Vinyldiiodid **115** in 70 % Ausbeute.¹²¹ Anschließend Monodeiodierung mit Methyllithium bei -105°C lieferte Vinyliodid **116** (Abb.: 61) in 53 % Ausbeute.

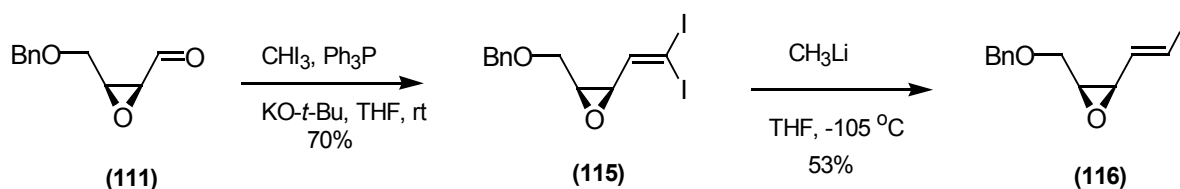


Abbildung 61: Darstellung des (*E*)-Vinyliodids

Damit war ein kupplungsfähiges B-Fragment für eine anschließende Sonogashira-Reaktion dargestellt. Die notwendige Debenzylierung von Vinyliodid **116** sollte auf dieser frühen Stufe mit Lithium-di-*tert*-butylbiphenyl (LDBB) durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der vorhandenen Doppelbindung durfte nicht auf die herkömmlichen Entschützungsverfahren, wie zum Beispiel eine Hydrierung, zurückgegriffen werden. Allerdings ließen sich unter den vorliegenden Bedingungen nur Zersetzungsprodukte feststellen (Abb.: 62).

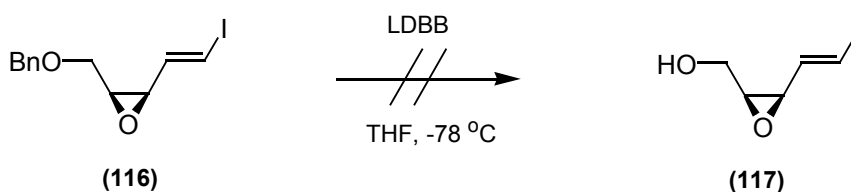


Abbildung 62: Entschützung mit LDBB

Als Konsequenz hieraus, wurde die Schutzgruppe am Anfang der Synthese gewechselt und Alkohol **118** mit der TBS-Schutzgruppe versehen, um auf andere Entschützungsverfahren zurückgreifen zu können. Die Sequenz begann mit der Monoschutzung des *cis*-2-Buten-1,4-diols. Der monogeschützte Alkohol **119** wurde unter Standardbedingungen in 90 % erhalten. Die weiteren Reaktionen folgten analog zur Sequenz des benzylgeschützten Alkohols (s. Abb.: 63). Die Sharpless-Epoxidierung verlief beim TBS-geschützten Allylalkohol jedoch nur mit einem Enantiomerenüberschuß von 79%, weshalb nach einer anderen Schutzgruppe gesucht wurde, die ebenfalls eine milde Entschützung gestattet.

121 a) Michel, P.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8579; b) Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8575.

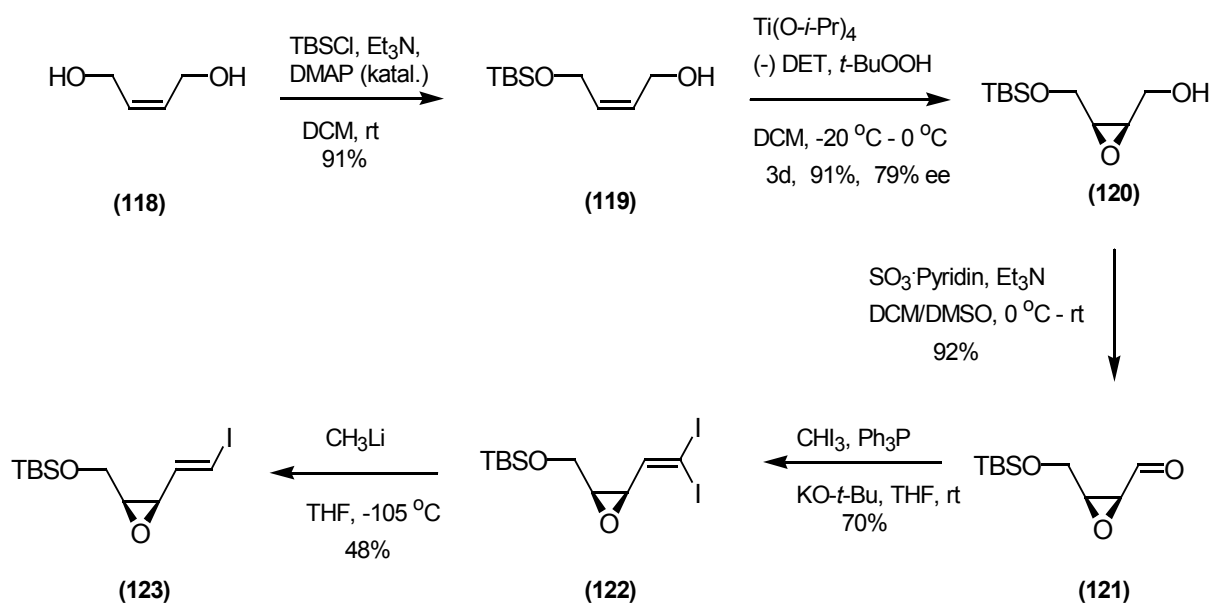


Abbildung 63: TBS-Route

Hierfür bot sich die *para*-Methoxybenzylschutzgruppe an, da sie sich mit DDQ leicht abspalten lassen sollte.

Die Monoschutzung des *cis*-2-Buten-1,4-diols (**(118)**) verlief unter 80% Ausbeute. Die darauf folgenden Reaktionsbedingungen stützten sich auf die Ergebnisse mit benzylgeschützten Epoxid **116**. Der Enantiomerenüberschuß bei der Sharpless-Epoxidierung war mit 99% ausgezeichnet (Abb.: 64).

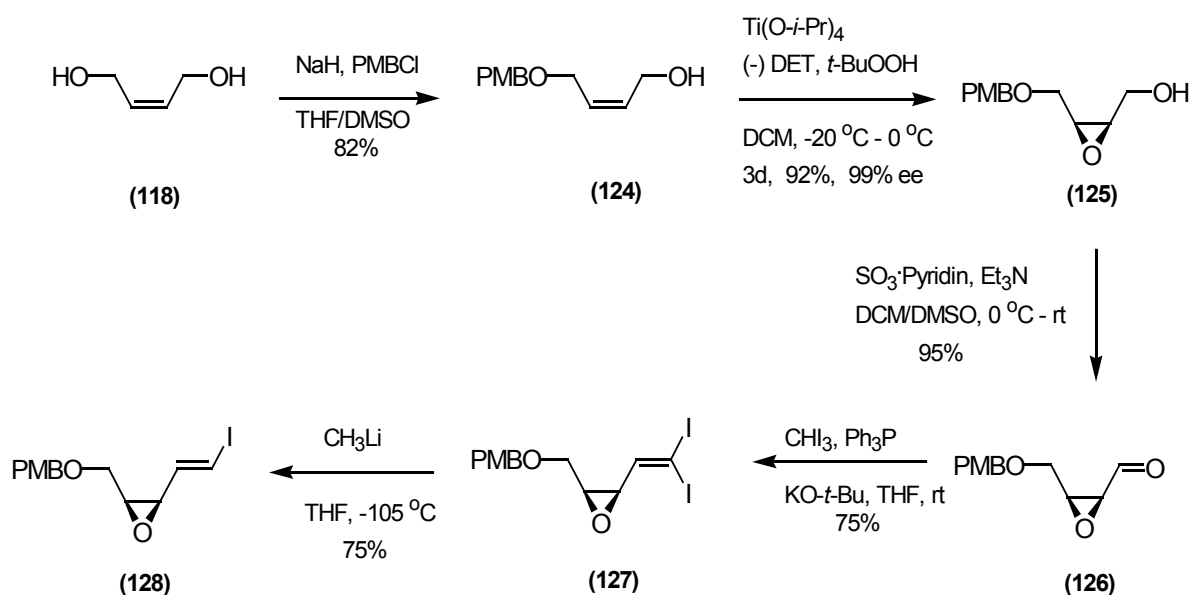


Abbildung 64: PMB-Route

Die Entschützung der PMB-Gruppe wurde mit DDQ in einem Dichlormethan-Wasser-Gemisch (18 : 1) durchgeführt.¹²² Der entschützte Alkohol **117** konnte dabei in 50% Ausbeute erhalten werden (Abb.: 65).

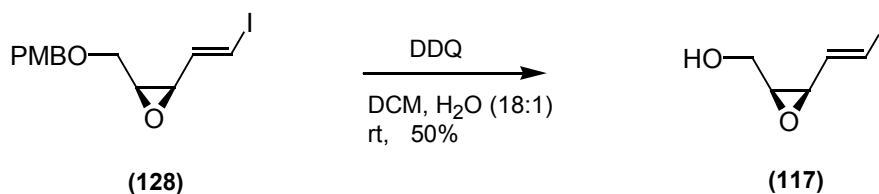


Abbildung 65: DDQ-Entschützung

Das Vinyljodid **117** stellt den kupplungsfähigen Baustein für die Sonogashira-Reaktion dar. Vorversuche mit Oxazol **129** und dem benzylgeschützten Vinyljodid wurden in Zusammenarbeit mit L. Haustedt¹²³ durchgeführt, wobei das Enin **130** in 14 % Ausbeute erhalten werden konnte (Abb.: 66) .

122 a) Dussault, P. H.; Schultz, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8419; b) Critcher, D. J.; Connolly, S.; Wills, M. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 6638; c) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885; d) Critcher, D. J.; Connolly, S.; Wills, M. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 6638; e) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

123 Haustedt, L., Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

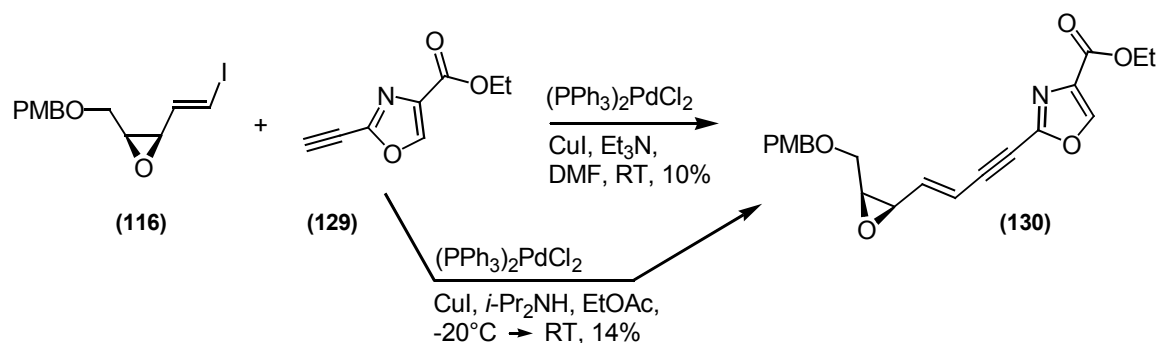


Abbildung 66: Sonogashira Reaktion mit dem Oxazol-Baustein

6.4.2 Zwischenergebnis

Ausgehend vom *cis*-2-Buten-1,4-diol konnte in fünf Stufen ein kupplungsfähiger C7-C11 Epoxidbaustein enantiomerenrein in einer Gesamtausbeute von 41 % dargestellt werden. Die Flexibilität der Erzeugung der Stereozentren ist bei dieser Synthesesequenz durch die Sharpless-Bedingungen gegeben. Es wurde gezeigt, daß der Baustein mit verschiedenen Schutzgruppen darstellbar ist, wobei sich die PMB-Schutzgruppe als vorteilhaft erwies, da mit ihr ein höherer Enantiomerenüberschuß erreicht und die Schutzgruppe wieder entfernt werden konnte. Die Sonogashira-Kupplung bedarf weiterer Optimierung. Jedoch zeigte sich, daß die gewählten konvergenten Fragmente eine gute Basis für eine zukünftige Totalsynthese darstellen.

7. C12-C16 Seitenkette von Disorazol B₁

Um anschließende Studien zur Totalsynthese durchführen zu können, galt es eine leicht zugängliche Seitenkette C12-C16 der Disorazole darzustellen. Diese sollte über Funktionalitäten der Disorazole verfügen und kupplungsfähig sein.

7.1 Darstellung der C12-C16 Seitenkette von Disorazol B₁

Zur Darstellung der Seitenkette diente 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (**131**) als Edukt. Diol **131** wurde durch eine Monoschutzung mit TBSCl, Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP mit 81 % Ausbeute in Alkohol **132** überführt.¹²⁴

¹²⁴ Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4743.

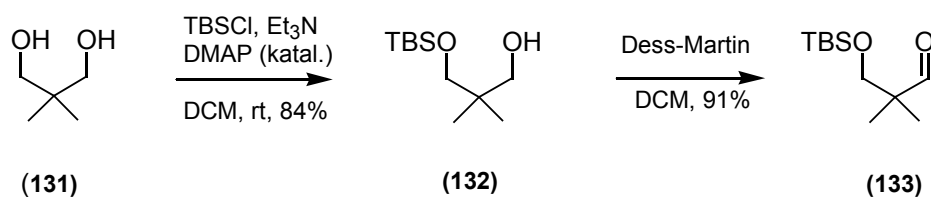
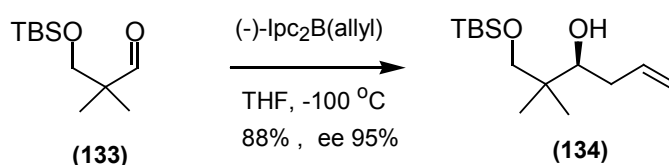


Abbildung 67: Monoschützung und Oxidation

Aldehyd **133** konnte durch Dess-Martin-Oxidation in 91 % Ausbeute erhalten werden (Abb.: 67). Der sekundäre Alkohol **134** wurde durch asymmetrische Allylierung mittels $(\text{Ipc})_2\text{Allylboran}$ nach Brown *et al.* dargestellt.¹²⁵ In Gegenwart eines Magnesiumsalzes, das bei der Herstellung des Boran-Reagenzes durch Allylmagnesiumbromid anfällt, verringert sich die Ausbeute stark, so daß dieses vor der eigentlichen Reaktion sorgfältig vom Bor-Reagenz entfernt werden muß. Außerdem verlängern sich mit Magnesiumsalzen die Reaktionszeiten, wodurch das Arbeiten bei tiefen Temperaturen erschwert wird. Höhere Temperaturen dagegen liefern einen schlechteren Enantiomerenüberschuß. Die Reaktionszeit verminderte sich ohne Magnesium-Kationen auf 30 Minuten, wobei ein ee-Wert von 95% erreicht wurde (Abb.: 68).

Abbildung 68: Stereoselektive Synthese des Homoallylalkohols
nach Brown

Die Schützung von Alkohol **134** mit Triethylsilylchlorid und Imidazol ergab Silylether **135** in 86 % Ausbeute. Anschließende Ozonolyse unter reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid lieferte den Alkohol **136** in 83 % (Abb.: 69).

¹²⁵ Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 401.

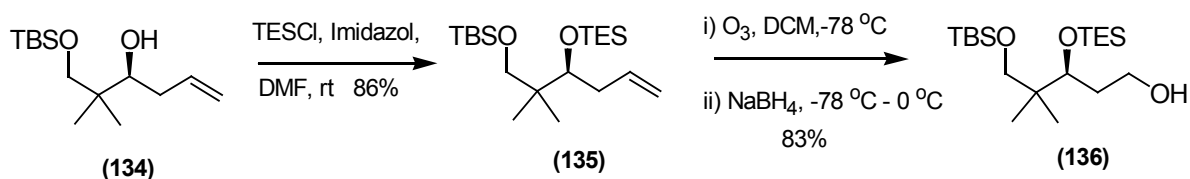


Abbildung 69: Schützung und Oxidation der Doppelbindung

Anschließend sollte die Alkoholfunktion durch ein Halogen in einer Appel-Reaktion¹²⁶ substituiert werden, um einen kupplungsfähigen Baustein für eine Wittigreaktion zu erhalten. Unter Standardbedingungen mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden (Abb.: 70). Auch eine Abwandlung der Reaktionsbedingungen mit NBS und Dimethylformamid brachte nicht den erhofften Erfolg. Offenbar ist die Substitution am sekundären Kohlenstoff, der zudem neopentylähnlich vorliegt, sehr erschwert.

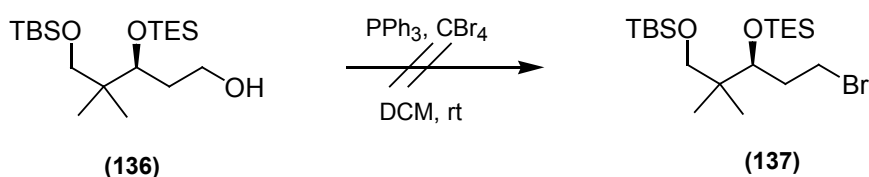


Abbildung 70: Appel-Reaktion

Die Lösung des Problems lieferte die Überführung des Alkohols in ein Tosylat mit anschließender nucleophiler Substitution durch Iodid.¹²⁷ Das Tosylat konnte unter Standardbedingungen mit Pyridin bei 0 °C erhalten und direkt mit NaI und NaHCO₃ in Aceton umgesetzt werden. Die Reaktion wurde 2 Tage unter Rückfluß gehalten, wobei nach der Aufarbeitung Edukt reisoliert werden konnte. Die Ausbeute des Iodids **138** betrug 70 % über zwei Stufen (Abb.: 71).

¹²⁶ Appel, R. *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863.

¹²⁷ Hartung, I., Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

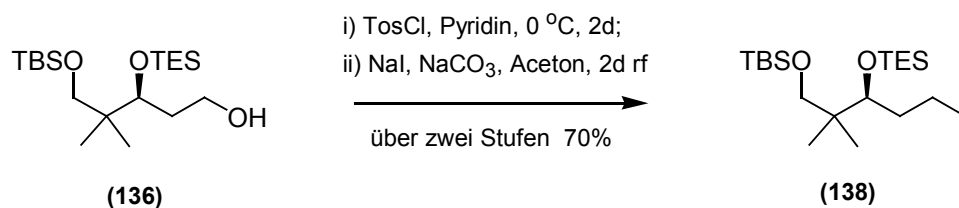


Abbildung 71: Überführung in ein Iodid

7.1.1 Zwischenergebnis

Die Darstellung der Seitenkette C12-C16 Disorazol B₁ lieferte ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol durch Monoschutzung mit TBSCl, Oxidation zum Aldehyd und anschließender stereoselektiven Allylbildung Alkohol **134** in 3 Stufen mit 67 % Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuß von 96 %. Spätere Schutzung der Hydroxyfunktion, Ozonolyse der terminalen Doppelbindung und Überführung der entstandenen Alkoholfunktion in ein Iodid ergaben das kupplungsfähige enantiomerenreine C12-C16-Fragment von Disorazol B₁ in sieben Stufen und 34 % Ausbeute. Damit stand ein Baustein zu Verfügung, der sich sehr gut für Versuche zur Totalsynthese und Derivatisierungen von Disorazolen eignet.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil der Arbeit gelang die Darstellung des C14-C24 Segments von (-)-Ratjadon basierend auf dem Oxabicyclen-Konzept. Nach Aufbau des racemischen Startmaterials 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**rac 1**) konnte der äquatoriale Alkohol durch SmI₂-Reduktion in 78 % Ausbeute dargestellt werden. Schützung der Hydroxygruppe als Benzylether und asymmetrische Hydroborierung der Doppelbindung mit (Ipc)₂BH lieferten nach PCC-Oxidation die enantiomerenreinen bicyclischen Ketone **19** und **42** in guten chemischen Ausbeuten und Enantioselektivitäten von 58 % bzw. 95 % ee. Durch abschließende ozonolytische Spaltung des generierten TES-Enolethers wurde in insgesamt sechs Stufen und einer Ausbeute von 21 % die definiert konfigurierte, differenzierte THP-Einheit **18** aufgebaut (Abb.: 72).

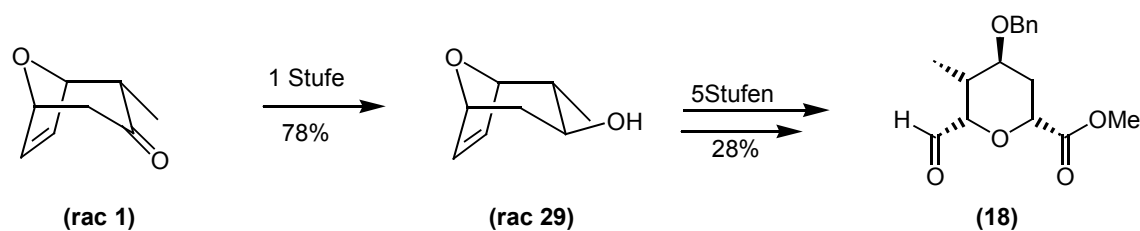


Abbildung 72: Aufbau der vier Stereozentren

THP-Einheit **18** stellt einen kupplungsfähigen Baustein sowohl von Lasonolid A als auch (-)-Ratjadon dar und kann als solche für die Totalsynthese der genannten Moleküle verwendet werden.

Im weiteren Verlauf der Arbeit am C14-C24-Ratjadon-Fragment konnte durch eine Takai-Olefinierung am Aldehyd **18** eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung eingeführt werden. Die Reaktion ergab ein (*E/Z*) Isomerengemisch mit hoher *E*-Selektivität (18.6 : 1). DIBAL-Reduktion des Esters zum Aldehyd und anschließende Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid unter Zuhilfenahme chelatisierender Magnesium-Salze lieferte ein Diastereomerengemisch in einem Verhältnis von 4 : 1 zugunsten des (*S*)-konfigurierten Alkohols **17**. Die Entschützung der Alkoholfunktion an C19 durch LDBB führte schließlich in 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13 % -bei 50 % maximaler Ausbeute- zum C14-C24-(-)-Ratjadon-Fragment (Abb.: 73).

(-)-Ratjadon ist der von Williams⁵² *et al.* dargestellte Antipode zum natürlichen (+)-Ratjadon,

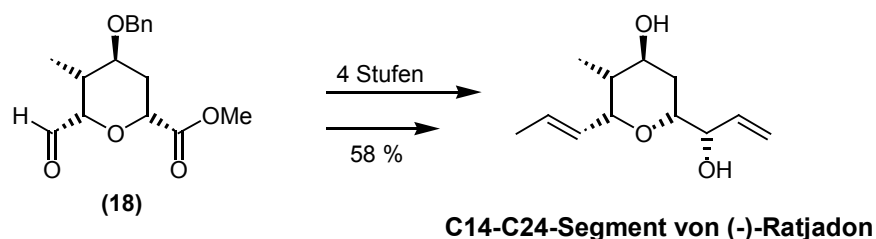


Abbildung 73: Darstellung der THP-Einheit von Ratjadon

von dem Kalesse *et al.* erst kürzlich die absolute Konfiguration veröffentlichten. Die flexiblen Darstellungsmethoden der in dieser Arbeit entwickelten Synthese ermöglichen jedoch ebenfalls den Aufbau des Naturstoffes und stellen somit ein alternatives Äquivalent für die Synthese sowohl des (-)-Ratjadons von Williams als auch des natürlichen Ratjadons dar.

Die durchgeführte Racematspaltung lieferte keinen Abfall („racemic waste“), da das korrespondierende Isomer für die Fragmentsynthese von Leucascandrolid A unter Ausnutzung des „Early Racemic Switch“ sinnvoll eingesetzt werden konnte. Es gelang die Generierung des *trans*-C-Glycosids **81** aus Keton **42** durch eine Baeyer-Villiger-Umlagerung und anschließende Substitution in einer guten Ausbeute von 81%. Ozonolyse der endständigen Doppelbindung lieferte Aldehyd **82**, der als cyclisches Acetal geschützt wurde. Anschließende Debenzylierung und Desoxygenierung durch eine Barton-McCombie-Reaktion lieferten den vollfunktionalisierten C9-C17 Tetrahydropyranring von Leucascandrolid A (Abb.: 74).

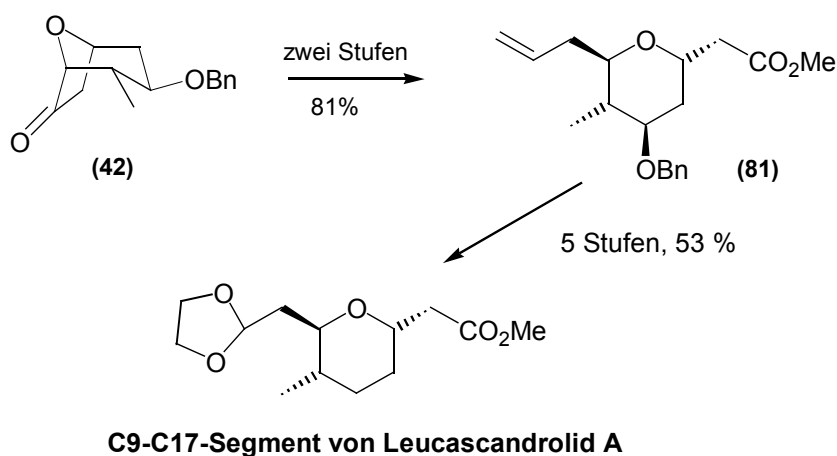


Abbildung 74: Reaktionssequenz von Leucascandrolid A

Somit konnte in 7 Stufen ausgehend von Keton **42** die THP-Einheit in einer Ausbeute von 43 % aufgebaut werden. Die chemodifferenzierten Termini waren bereit für die Knüpfung am

C1-C8-Fragment von Leucascandrolid A. Das Konzept des „Early Racemic Switch“, d. h. mit einem Racemat die Synthese zu beginnen und auf einer späten Stufe über eine asymmetrische Reaktion zu trennen, wurde somit erfolgreich angewendet, wodurch Syntheseschritte eingespart wurden. Die Möglichkeit für die Darstellung analoger THP-Einheiten konnte so aufgezeigt werden, die den Weg zu weiteren Naturstofffragmenten öffnet.¹²⁸

Die Darstellung der Ratjadon-, Lasonolid A- und Leucascandrolid-Fragmente zeigen erneut das Potential, daß das Oxabicyclen-Konzept beinhaltet (Abb.: 75). So können in der Zukunft weitere in Naturstoffen vorkommende THP-Einheiten basierend auf diesem Konzept dargestellt werden. Zu ihnen zählen u. a. Bafilomycin A₁, Sorangicin A oder Concacamycin F (S. 2 und 12).

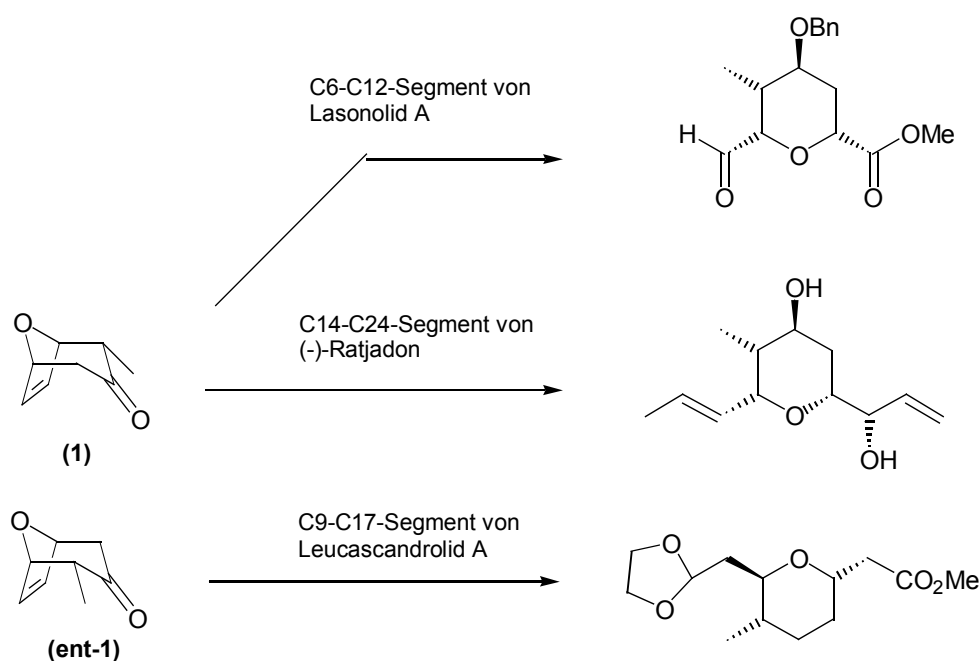


Abbildung 75: Naturstoffsegmente aus dem methylierten Oxabicyclus

128 a) Books, H. A.; Poyser, J. P.; Gardner, D.; King, T. J. *Antibiotics*. **1984**, 37, 1501; b) Keller-Juslen, C.; King, H. D.; Kuhn, M.; Loosli, H. R.; Pache, W.; Petcher, T. J.; Weber, H. P.; Wartburg, A. *J. Antibiotics* **1982**, 35, 142; c) Isaac, B. I.; Ayer, S.W.; Elliott, R. C.; Stonard, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7220.

Als weiteres Syntheseziel wurde die Darstellung des C7-C11-Fragments von Disorazol B₁ bearbeitet. Hierbei konnte ausgehend von *cis*-2-Buten-1,4-diol durch Epoxidierung, Oxidation zum Aldehyd und Wittig-analoger Olefinierung zu Vinyldiiodid **127** unter anschließender Deiodierung *trans*-Vinyliodid **128** dargestellt werden (Abb.: 76). Dieses gelang in fünf Stufen mit einer Ausbeute von 41 % und einem Enantiomerenüberschuß von 99 %.

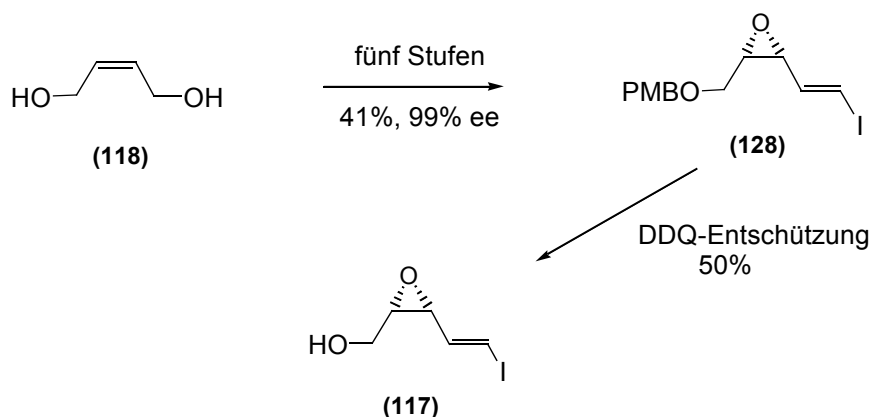


Abbildung 76: C7-C11 Fragmentsynthese von Disorazol B₁

Die Ausbeuten der folgenden Entschützung mittels DDQ zum Alkohol **117** waren mit 50 % nicht zufriedenstellend. Hier sollte über Variationen des Lösungsmittels oder der Temperatur eine Optimierung ermöglicht werden.¹²⁹

Es gelang ein kupplungsfähiges C7-C11 Fragment von Disorazol B₁ aufzubauen, das durch eine Sonogashira-Reaktion an Oxazol **129** gekuppelt wurde. Im Anschluß hieran ist eine Kupplung an die Disorazolseitenkette geplant. Dieses sollte durch eine Wittig-Olefinierung möglich sein. Bei erfolgreicher Knüpfung gilt es durch Dimerisierung und Cyclisierung zum Grundgerüst von Disorazol B₁ zu gelangen. Hydrierung der Dreifachbindung zwischen C5-C6 und C5'-C6' in Gegenwart eines Lindlar-Pd-Katalysators zum *Z*-Alken und Entschützung der Hydroxyfunktionen würden die Totalsynthese von Disorazol B₁ vollenden.

Für die Derivatisierung und für Vorversuche zur künftigen Kupplung zum Naturstoff gelang es in dieser Arbeit eine vereinfachte, enantiomerenreine Seitenkette der Disorazole darzustellen (Abb.: 77). Ausgehend von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (**131**) wurde durch Mono-Schützung und anschließende Dess-Martin-Reaktion der Aldehyd **133** erhalten. Dieser wurde im Schlüsselschritt mit (Ipc)₂-Allylboran in 88 % und einem ee von 95 % in Alkohol **134** überführt, der nach Schützung und Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung

¹²⁹ Kleinert, M. Diplomarbeit in Vorbereitung, Universität Hannover.

Alkohol **136** ergab. Überführung in ein Tosylat mit anschließender nucleophilen Substitution lieferte Iodid **138**.

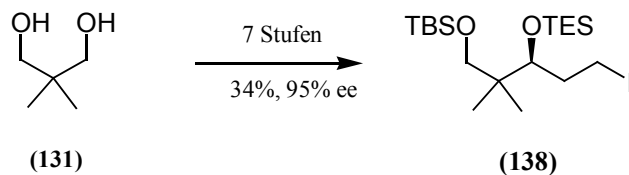


Abbildung 77: C12-C16-Fragment von Disorazol B₁

Dieses Iodid (**138**) stellt einen kupplungsfähigen Baustein dar, der in sieben Stufen mit einer Ausbeute von 34 % gewonnen wurde (Abb.: 77). Für eine Wittig-Olefinierung müßte das Iodid in ein Phosphonium-Salz überführt werden. Somit ist der Zugang zu einem Disorazol B₁-Derivat möglich und es können Kupplungsversuche mit diesem einfach darzustellendem Molekül unternommen werden.

9. Allgemeine Bemerkungen

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Wp 200 SY, AM 400 und AM 500 der Firma Bruker aufgenommen; die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur und, wenn nicht anders angegeben, in Deuterochloroform (CDCl_3) mit Tetramethylsilan (TMS) oder Chloroform (CHCl_3) als internem Standard. Die chemischen Multiplizitäten der Signale werden durch folgende Abkürzungen bzw. deren Kombination charakterisiert: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, m = Multiplett, Präfix b = breit. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern WP 200 SY, AM 400 und AM 500 der Firma Bruker aufgenommen; die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur und, wenn nicht anders angegeben, in Deuterochloroform (CDCl_3) mit Tetramethylsilan (TMS) oder Chloroform (CHCl_3) als internem Standard. Alle Spektren sind nach der APT- oder DEPT-Methode erstellt worden. Die chemischen Verschiebungen sind in "parts per million" (ppm) angegeben.

Infrarotspektren (IR) wurden mit dem Elektrophotometer 580 oder dem FT-Spektrometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Darüber hinaus wurden für IR-Messungen die Geräte IFS-25 und Vector-22 der Firma Bruker verwendet. Die unterschiedlichen Aufnahmetechniken sind jeweils gekennzeichnet durch: CHCl_3 = Lösung in Chloroform, KBr = KBr-Preßling, Kap.-Film = Kapillarfilm. Die Angaben der Wellenzahlen (cm^{-1}) erfolgen mit Kennzeichnung der relativen Intensitäten: s = stark, m = mittel, w = schwach, b = breit.

Säulenchromatographie wurden bei leichtem Überdruck mit Flashgel der Firma Baker, Partikelgröße 60-200 μm durchgeführt. Die analytische Dünnschichtchromatographie erfolgt mit Kieselgelkarten 60 F₂₅₄ der Firma Merck.

Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach gängigen Vorschriften getrocknet und über Molsieben, CaH_2 oder Na aufbewahrt worden. THF wurde über Na/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre destilliert.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS) wurden mit einem MAT 312 der Firma Finnigan oder Autospec von VG aufgenommen bei einem Ionisierungspotential von 70 eV. Die Signalintensitäten sind in Prozent des Basispeaks angegeben. MS-FAB-Spektren wurden bei Raumtemperatur in (m-Nitrobenzylalkohol) gemessen.

Gaschromatogramme (GC) wurden mit einem HP 5890-II oder einem Varian 3300 mit einer SE-54-Kapillarsäule (Länge 25 m, Firma Macherey-Nagel) unter Verwendung von Stickstoff als Trägergas aufgenommen. Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor.

Chirale Säule: Macherey-Nagel Lipodex E (Nr. 723368), stationäre Phase: Oktakis-(2,6-di-O-pentyl-3-O-butyryl)- γ -cyclodextrin.

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind jeweils angegeben.

Schmelzpunkte sind mit einer Büchi Apparatur nach Dr. Tottoli gemessen worden und wurden nicht korrigiert.

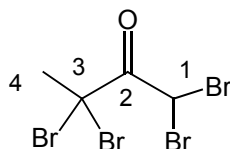
Ozonolysen wurden mit einem Laborozonisorator 301 der Firma Sander bei einer Spannung von 6 kV und einem Sauerstoffvolumen von 100 l/h durchgeführt.

Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt, wenn die Reaktionsbedingungen nicht die Anwesenheit von Wasser beinhaltete. Bei allen Versuchen wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

Atomlagen wurden willkürlich und nicht den IUPAC-Regeln entsprechend numeriert, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbarer zu gestalten. Wenn Atome an Ringen eindeutig einer axialen oder äquatorialen Position zugeordnet werden konnten, so wurden die Signale entsprechend mit ax (axial) oder äq (äquatorial) gekennzeichnet.

10. Versuche

1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon (28)



89.5 ml 2-Butanon (1.0 mol) werden bei 0°C mit 0.7 ml PBr₃ (12.8 mmol) versetzt. Bei dieser Temperatur werden 205 ml Brom (4,1 mol) innerhalb von 2.5 h zugegeben. Nach dem Abklingen der HBr-Entwicklung kann das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung unter Lichtausschluß bei RT gerührt werden. Zur Vervollständigung der Reaktion wird sieben Tage bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und Chloroform versetzt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen schüttelt man nun mit ges. NaHCO₃-Lösung und anschließend mit einer ges. Na₂S₂O₃-Lösung, um überschüssiges Brom zu entfernen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 30°C unter Licht- und Sauerstoffausschluß abgezogen. Das Rohprodukt wird bei -18°C zur Kristallisation gebracht und mit kaltem Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 0283.0 g (0.73 mol), 73%, weiß-hellgelber, wachsartiger, zerfließlicher Feststoff.

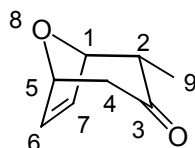
C₄H₄OBr₄ [387.6912]

IR (KBr): 3044, 1737, 1263, 1152, 1057

¹H-NMR: (200 MHz)
6.78 (s, 1H, H-1), 2.62 (s, 3H, H-4)

¹³C-NMR: (50 MHz)
186.88(+, C-2), 55.75 (+, C-3), 35.14 (-, C-4), 32.94 (-, C-1)

MS (RT): 392 (M⁺+4, 28), 391 (M⁺+3, 9), 390 (M⁺+2, 39),
388 (M⁺, 46), 134 (100)

α 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (rac 1)

Stufe I. [3+4]-Cycloaddition von Tetrabrombutanon an Furan.

In einen 500 ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wiegt man 13.6 g Zink (200 mmol) ein. Nach Ausheizen (N_2 -Atmosphäre) werden 40 ml THF und 28.93 ml Furan (400 mmol) zugegeben, danach wird bei RT gerührt. Es werden 77.5 g 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon (200 mmol) mit 40.7 ml $B(OEt)_3$ (210 mmol) gemischt und gelöst in 40 ml THF. Diese Lösung wird innerhalb von 2.5 h zu der Zn/Furan-Suspension getropft. Nachdem Zweidrittel der Lösung zugetropft worden, fügt man dem Gemisch 0.1 Äquivalente Brom hinzu. Hierbei ist eine Erwärmung der Reaktionslösung zum Rückfluß zu beobachten ist (nötigenfalls mit Eisbad kühlen). Hat sich die Reaktionslösung auf RT abgekühlt, kann mit der Aufarbeitung begonnen werden, indem mit Eiswasser verdünnt wird. Die Metallsalze werden abgenutscht, mit Ether gewaschen und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung geschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen reextrahiert man mit Ether. Abschließend wird die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das licht- und sauerstoffempfindliche Rohprodukt setzt man direkt in die reduktive Debromierungsreaktion ein.

Stufe II. Reduktive Debromierung des α,α' -dibromierten Cycloadduktes.

In einen 1l Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Dimrothkühler werden 2.6 g Kupfer(II)acetat mit 66.4 ml Eisessig zum Sieden erhitzt. Anschließend wird vorsichtig 46 g Zink (0.7 mol) dazugegeben und noch weitere 5 min erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird mit 66.4 ml Essigsäure gequenchet und die Suspension dekantiert. Es wird noch 3x mit 50 ml Diethylether gewaschen. Das Zink-Kupfer-Paar trocknet man an der Vakuumpumpe. Der Dimrothkühler wird gegen ein Innenthermometer ausgetauscht und zum Zink-Kupfer-Paar 50.28 g Ammoniumchlorid und 100 ml Methanol gegeben. In einer N_2 -Atmosphäre wird eine Suspension hergestellt und bei $-78^\circ C$ gerührt. Das α,α' -dibromierte Cycloaddukt löst man in 100 ml Methanol und tropft dieses durch einen Tropftrichter innerhalb von 1.5 h zu. Dabei kann durch dünnschichtchromatographische Kontrolle die Bildung des Produktes verfolgt werden. Es ist darauf zu achten, daß sich bei der Zugabe des α,α' -dibromierten Cycloadduktes kein Eduktdepot im Reaktionskolben bildet, da sonst die stark exotherme Debromierung nicht mehr kontrolliert werden kann. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Es wird über Nacht bei RT gerührt und am nächsten Tag mit der Aufarbeitung begonnen. Dazu werden die Feststoffreste abgenutscht und mit Et_2O gespült. Das Filtrat wird mit H_2O gewaschen und die wäßrige Phase gründlich mit $CHCl_3$ reextrahiert. Danach trocknet man über $MgSO_4$ und reinigt das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation ($120-135^\circ C/0.05 mm$) oder Säulenchromatographie (Et_2O/PE).

Ausbeute: 39%, hellgelber, zerfließlicher Feststoff.



IR(kap. Film): 2968, 1713

1H -NMR: (200 MHz)

6.25-6.38 (m, 2H, H-7, H-6), 5.04 (dt, $J = 5, 1$ Hz, 1H, H-5),
4.86 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-1), 2.81 (t, $J = 2$ Hz, 1H, H-2(ax)),
2.71 (d, $J = 5$ Hz, 1H, H-4(ax)), 2.3 (dd, $J = 15, 1$ Hz, 1H,
H-4(eq)), 0.98 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9(eq))

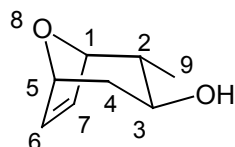
^{13}C -NMR: (50 MHz)

207.31 (C-3), 134.84 (C-6), 131.87 (C-7), 81.73 (C-5),
78.15 (C-1), 51.52 (C-2), 45.91 (C-4), 10.1 (C-9)

MS (RT): 140 (1), 139 ($M^+ + 1$, 6), 138 (M^+ , 45), 95 (14), 82 (100), 81 (95),
70 (11), 68 (11)

HRMS: $C_8H_{10}O_2$
 ber.: 138.0681 gef.: 138.0681.

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (rac 29)



In einen 25 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler werden 6.6 g Sm (43.4 mmol) und 10.21 g Diiodethan (36 mmol) eingewogen. Die Apparatur wird wechselweise an der Ölpumpe evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Danach kühlt man im Eis/Wasserbad und gibt langsam 60 ml THF unter einer stationären Ar-Atmosphäre hinzu. Die Reaktionslösung wird 10 min bei 0°C und 10 min bei RT gerührt, dann wird unter Rückfluß erwärmt, wobei sich die Reaktionslösung dunkelblau verfärbt. Man mischt 2.5 g des Ketons **rac1** (18 mmol) mit 2.8 ml Isopropanol (36.1 mmol) und löst dann in 30 ml THF. Diese Lösung wird langsam zu der rückflussierenden SmI_2 -Lösung getropft.

Nach vollständiger Reaktion wird auf RT gekühlt und die immer noch dunkelblaue Reaktionslösung mit dest. H_2O und 1N HCl versetzt. Nach der Phasentrennung schüttelt man die wäßrige Phase mehrmals mit Essigester aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. $Na_2S_2O_3$ -Lösung vom Iod befreit und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et_2O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 1.96 g (14.0 mmol), 78 %, gelbes Öl
 $C_8H_{12}O_2$ [140.1821]

IR($CDCl_3$): 3600, 2956, 1376

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

6.08-6.16 (m, 2H, H-6, H-7), 4.75 (dt, $J = 4$, 1 Hz, 1H, H-5), 4.52
 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-1), 3.32 (dt, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-3), 2.35
 (bs, 1H, OH), 1.87 (dq, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-2), 1.51-1.7
 (m, 2H, H-4), 0.91 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9 (ax))

NOE-Messungen: (200 MHz)

eingestrahlt in H-9: + 7% H-3(ax)

eingestrahlt in H-3: + 3% H-9, + 3% H-7, H-6

eingestrahlt in H-7, H-6: + 2% H-3

^{13}C -NMR: (75 MHz)

132.23 (C-6), 129.18 (C-7) 82.17 (C-5), 78.57 (C-1), 70.56 (C-3),
40.77(C-2), 34.94 (C-4), 13.98 (C-9)

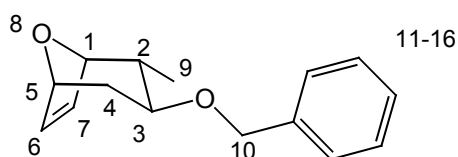
MS(RT): 141 ($\text{M}^+ + 1$, 2), 140 (M^+ , 11), 107 (10), 96 (14), 83 (16), 82 (100)

HRMS: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$

ber.: 140.0837

gef.: 140.0834

2-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (rac38)



Es werden 1.95 g äquatorialer Alkohol **rac29** (13.9 mmol) eingewogen, der in 10 ml abs. THF gelöst wird. 0.8 g NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl) (20.8 mmol) werden im Stickstoffgegenstrom portionsweise zugegeben. Danach erwärmt man 45 min unter Rückfluß, wobei sich die Reaktionlösung schwarz verfärbt. Jetzt wird der Reaktionskolben aus dem Silikonbad genommen und eine Lösung aus 2.4 ml Benzylbromid (20.8 mmol), 0.15 mg Tetrabutylammoniumiodid (0.4 mmol) und 3 ml abs. THF dazu getropft. Nach Ende der Zugabe wird 3h rückflusiert und über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit H_2O gequencht, die wäßrige Phase abgetrennt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 2.79 g (12.1 mmol), 88 %, gelbe Kristalle, Smp.: 35°C

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [230.3067]

IR(CHCl₃): 3000, 2956, 2872, 1496, 1356, 1252, 1116, 1088, 1072

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.39-7.22 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 6.14 (s, 2H, H-7, H-6), 4.81 (d, J = 3 Hz, 1H, H-5), 4.57 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.55 (d, J = 5 Hz, 1H, H-1), 4.35 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 3.2 (dt, J = 3.6 Hz, 1H, H-3), 1.98 (dq, J = 2.4 Hz, 1H, H-4(ax)), 1.94-1.84 (m, 1H, H-4(eq)), 1.72-1.61 (m, 1H, H-2), 0.92 (d, J = 7 Hz, 1H, H-9)

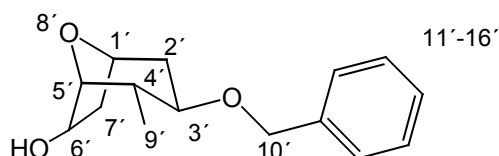
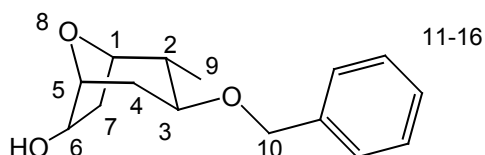
¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):

138.83 (C-11), 132.26 (C-7), 129.64 (C-6), 128.34 (C-16, C-12), 127.71 (C-15, C-13), 127.54 (C-14), 82.3 (C-5), 78.44 (C-1), 77.95 (C-3), 70.74 (C-10), 38.58 (C-2), 31.62 (C-4), 14.56 (C-9)

MS(RT): 230 (M⁺, 1), 175 (4), 124 (30), 92 (11), 91 (100), 81 (17), 65 (6)

2-Methyl-3β-Benzzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (rac 40) und

4-Methyl-3β-Benzzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (rac 41)



Es werden 0.515 mg Benzylether **rac 39** (2.23 mmol) in 2.5 ml abs. THF vorgelegt. Bei 0°C werden 0.45 ml BH₃·S(CH₃)₂ (4.48 mmol) zugetropft, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten ist. Es wird auf RT erwärmt und 2 Tage gerührt. Danach wird mit 1.5 ml dest. H₂O verdünnt. Unter Eiskühlung werden zuerst 0.403 g NaOH (10 mmol) in 2.5 ml dest. H₂O gelöst, dann 1.25 ml 30% ige Wasserstoffperoxidlösung langsam zugegeben. Bei der Zugabe kommt es zu einer sehr starken Gasentwicklung, darum muß für eine Ableitung des Überdruckes gesorgt werden. Nach beendeter Zugabe wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die wäßrige Phase abgetrennt, mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, man entfernt das Lösungsmittel und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE).

Ausbeute: 0.408 mg (1.6 mmol), 74%, weiße zerfließliche Kristalle

$C_{15}H_{20}O_3$ [248.322]

IR(CHCl₃): 3592, 3008, 2956, 2872, 1604, 1496, 1312, 1232, 1092

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.38-7.22 (m, 10H, H-16, H-16', H-15, H-15', H-14, H-14', H-13, H-13', H-12, H-12'), 4.58 (dd, J = 4, 7 Hz, 3H, H-1, H-5, H-5'), 4.38 (d, J = 12 Hz, 2H, H-10), 4.28-4.2 (m, 3H, H-7, H-7'), 4.09 (t, J = 4 Hz, 1H, H-7'), 3.47 (q, J = 6 Hz, 1H, H-3), 3.1-3 (m, 1H, H-6), 2.16-2.01 (m, 2H, H-2, H-2'), 1.95-1.77 (m, 5H, H-4, H-4', OH), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9), 0.9 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9')

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):

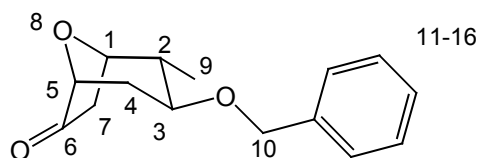
138.47 (C-11), 138.45 (C-11'), 128.39 (C-16, C-14, C-12), 127.71 (C-16', C-14', C-12'), 127.68 (C-15, C-13), 127.66 (C-15', C-13'), 87.52 (C-6), 83.03 (C-5), 79.47 (C-1), 75.83 (C-3), 75 (C-3'), 70.57 (C-10), 70.44 (C-10'), 42.66 (C-7), 41.61 (C-7'), 40.62 (C-2), 40.11 (C-2'), 36.24 (C-4), 34.32 (C-4'), 14.04 (C-9), 13.94 (C-9')

MS(RT): 248 (M⁺, 2), 157 (3), 142 (17), 124 (10), 91 (100), 79 (13), 65 (9)

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur PCC-Oxidation EA 2

0.174 g PCC (0.8 mmol, 2 eq), 0.132g Natriumacetat (1.6 mmol, 4 eq) und Molsieb (1g/mmol) werden in 3 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0°C abgekühlt. Jetzt tropft man 0.1 g des Alkohols **rac 40/41** (0.4 mmol) gelöst in 1 ml abs. CH₂Cl₂ hinzu. Nach 2h bei 0°C wird auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird einer Säulenfiltration unterworfen (Et₂O) und das Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

**2-Methyl-3 β -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (rac 19) und
4-Methyl-3 β -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (rac 42)**



Exemplarische Arbeitsvorschrift zur PCC-Oxidation EA 2

Ausbeute: 57mg (0.23 mmol), 57%, weiß-gelbe Kristalle, Smp.: 55°C

$C_{15}H_{18}O_3$ [246.3061]

IR(KBr): 3028, 2924, 2852, 1752, 1496, 1452, 1356, 1236, 1112, 1088

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

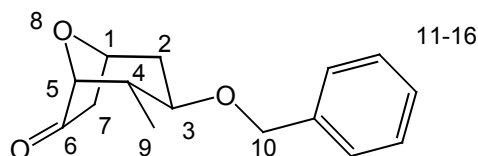
7.39-7.23 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.6 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-5),
4.51 (dd, $J = 4$ Hz, 1H, H-10), 4.36 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 4.15 (s, 1H, H-1),
3.3-3.18 (m, 1H, H-3), 2.54 (dd, $J = 8$ Hz, 1H, H-2), 2.33-2.24 (m, 2H, H-7),
2.23-2.11 (m, 1H, H-4(ax)), 1.83-1.72 (m, 1H, H-4(ax)), 0.97 (s, 3H, H-9)

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

215.12 (C-6), 138.08 (C-11), 128.44 (C-16, C-14, C-12), 127.71 (C-15, C-13),
78.12 (C-5), 77.04 (C-1), 75.49 (C-3), 70.9 (C-10), 40.1 (C-2), 38.29 (C-7),
34.61 (C-4), 14.17 (C-9)

MS(RT): 246 (M^+ , 3), 218 (4), 163 (19), 155 (27), 140 (100), 131 (9), 107 (16)

4-Methyl-3 β -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (rac 42)



Exemplarische Arbeitsvorschrift zur PCC-Oxidation EA 2

- Ausbeute: 0.0433g (0.17 mmol), 43%, weiße Kristalle, Smp.: 37°C
 $C_{15}H_{18}O_3$ [246.3061]
- IR(CHCl₃): 3088, 2960, 2852, 1752, 1496, 1452, 1364, 1112, 1036
- ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):
7.4-7.22 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.82 (d, J = 6 Hz, 1H, H-5),
4.59 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 3.87 (d, J = 4 Hz,
1H, H-1), 3.35-3.21 (m, 1H, H-3), 2.63 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H, H-4), 2.21-2 (m,
3H, H-7, H-2(ax)), 1.97-1.88 (m, 1H, H-2(eq)), 1.07 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):
213.62 (C-6), 138.11 (C-11), 128.46 (C-16, C-14, C-12), 127.69 (C-15, C-13),
80.46 (C-5), 75.86 (C-1), 73.95 (C-3), 70.9 (C-10), 42.04 (C-7), 41.64 (C-4),
34.61 (C-2), 12.36 (C-9)
- MS(RT): 249 (2), 248 (2), 230 (3), 157 (65), 156 (1), 148 (100), 141 (34)

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Hydroborierung mit (-)-Ipc₂BH EA3

Stufe I: Darstellung von (-)-Ipc₂BH

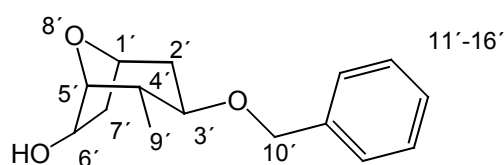
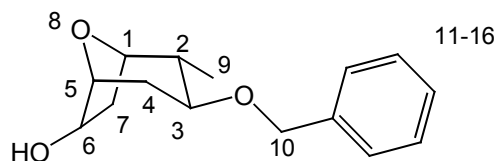
6.82 ml (+)-α-Pinen (43 mmol) werden mit 4 ml THF verdünnt und unter Kühlung mit dem Wasserbad langsam mit 1.74 ml BH₃S(CH₃)₂ (10m Lösung, 17.2 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Wasserbad entfernt und noch 5 min mit dem Magnetührer gerührt. Kurze Zeit später bilden sich bei RT an der Kolbenwand große, durchsichtige Kristalle. Die Reaktionslösung wird am nächsten Morgen eisgekühlt und die über den Kristallen stehende Flüssigkeit mit der Spritze abgezogen. Danach kühlt man auf -20°C ab und wäscht einmal mit 10 ml eiskaltem Ether. Der Ether wird zügig mit der Spritze abgezogen und die Kristalle 15 min an der Ölpumpe getrocknet.

Stufe II: Asymmetrische Hydroborierung mit (-)-Ipc₂BH

Das (-)-Ipc₂BH wird auf -20°C abgekühlt und mit 2 ml THF versetzt. Man löst den 2.6 g Benzylether **rac 39** (11.45 mmol) in 1 ml THF und tropft ihn bei -25°C zu der (-)-Ipc₂BH/THF-Lösung. Es wird 4h bei -25°C gerührt und dann der Reaktionskolben in ein Tiefkühlfach überführt. Die Reaktionslösung wird für 10 d bei -8 °C aufbewahrt und durch

gelegentliches Umschwenken durchmischt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf 0°C abgekühlt und mit 5.2 ml Methanol verdünnt. Danach versetzt man sie mit 15.5 ml NaOH / H₂O (77.4 mmol) und 8.7 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung (77.4 mmol), wobei es zu einer starken Gasentwicklung kommt. Es wird zunächst 1.5 h bei 0°C, dann 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die wäßrige Phase abgetrennt, mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Et₂O/PE) gereinigt.

**(1R,2R,3S,5R,6S)-2-Methyl-3β-Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (40) und
(1S,3R,4S,5R,6S)-4-Methyl-3β-Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (41)**



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift **EA3** umgesetzt.

Ausbeute: 2.724 g (11 mmol), 96%, gelbliches Öl

C₁₅H₂₀O₃ [248.322]

IR(CHCl₃): 3592, 3000, 2956, 2872, 1496, 1452, 1352, 1228, 1092, 1040

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.43-7.23 (m, 10H, H-16, H-16', H-15, H-15', H-14, H-14', H-13, H-13', H-12, H-12'), 4.59 (dd, J = 4, 8 Hz, 3H, H-5, H-5', H-1), 4.39 (d, J = 12 Hz, 2H, H-10), 4.29-4.19 (m, 3H, H-10, H-7'), 4.1 (d, J = 6 Hz, 1H, H-7), 3.95 (d, J = 3 Hz, 1H, H-7), 3.48 (q, J = 7 Hz, 1H, H-3), 3.09-2.91 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.28 (s b., 2H, OH), 2.15-1.99 (m, 2H, H-2, H-2'), 1.94-1.73 (m, 4H, H-4, H-4'), 1.05 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9'), 0.9 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):

138.47 (C-11), 128.42 (C-16, C-14, C-12), 127.67 (C-15, C-13), 87.53 (C-6), 83.04 (C-5), 79.47 (C-1), 75.82 (C-3'), 74.99 (C-3), 70.57 (C-10'), 70.45 (C-10), 41.63 (C-7), 40.61 (C-2'), 40.11 (C-2), 37.24 (C-4'), 34.32 (C-4), 14.04 (C-9), 13.94 (C-9')

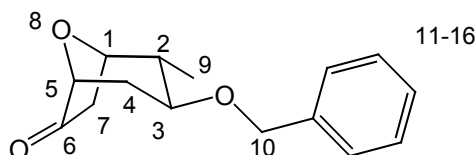
MS(80°C): 248 (M⁺, 1), 157 (4), 142 (17), 124 (9), 91 (100), 84 (10), 65 (9)

**(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3β-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (19) und
(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-Methyl-3β-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (42)**

Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur PCC-Oxidation **EA2**

1.07 g Alkohol (4.34 mmol)

(+)-(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3β-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (19)



Ausbeute: 520.78 mg (2.13 mmol), 49%, weiße Kristalle, Smp.: 73°C

C₁₅H₁₈O₃ [246.3061]

IR(KBr): 3032, 2980, 2944, 2916, 1752, 1452, 1352, 1176, 1108, 1084, 1024

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

7.38-7.23 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.6 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.51 (dd, J = 4 Hz, 1H, H-5), 4.36 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.18-4.12 (m, 1H, H-1), 3.25 (sex, J = 5 Hz, 1H, H-3), 2.53 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H, H-2), 2.28 (d, J = 15 Hz, 2H, H-7), 2.22-2.1 (m, 1H, H-4), 1.84-1.72 (m, 1H, H-4), 0.97 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):

215.12 (C-6), 138.09 (C-11), 128.44 (C-16, C-14, C-12), 127.71 (C-15, C-13),

78.12 (C-5), 77.05 (C-1), 75.49 (C-3), 70.9 (C-10), 40.11 (C-2), 38.29 (C-7),
31.43 (C-4), 14.18 (C-9)

MS(50°C): 246 (M^+ , 3), 218 (5), 163 (25), 155 (33), 140 (100)

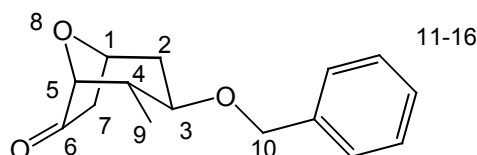
HRMS: $C_{15}H_{18}O_3$

ber.: 246.1256

gef.: 246.1256

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +67.01^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

(-)-(1S,3R,4S,5R)-4-Methyl-3 β -Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (42)



Ausbeute: 502.9 mg (2.06 mmol), 47%, weiße Kristalle

$C_{15}H_{18}O_3$ [246.3061]

IR(kap. Film): 3028, 2964, 2896, 2876, 1752, 1496, 1452, 1364, 1112, 1076

1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

7.4-7.2 (m, 5H, H-16, H-15, H-14, H-13, H-12), 4.87-4.77 (m, 1H, H-5), 4.61 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, J = 12 Hz, 1H, H-10), 3.85 (d, J = 4 Hz, 1H, H-1), 3.3 (sex, J = 5 Hz, 1H, H-3), 2.63 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H, H-4), 2.15 (d, J = 18 Hz, 2H, H-7), 2.11-2.02 (m, 1H, H-2), 1.96-1.87 (m, 1H, H-2), 1.08 (d, J = 7 Hz, 3H, H-9)

^{13}C -NMR: (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

213.53 (C-6), 138.02 (C-11), 128.37 (C-16, C-14, C-12), 127.42 (C-15, C-13), 80.37 (C-5), 75.77 (C-1), 73.86 (C-3), 70.93 (C-10), 41.95 (C-7), 41.55 (C-4), 35.62 (C-2), 12.27 (C-9)

MS(50°C): 246 (M^+ , 4), 190 (3), 177 (33), 161 (2), 155 (17), 140 (100)

HRMS: $C_{15}H_{18}O_3$

ber.: 246.1256

gef.: 246.1256

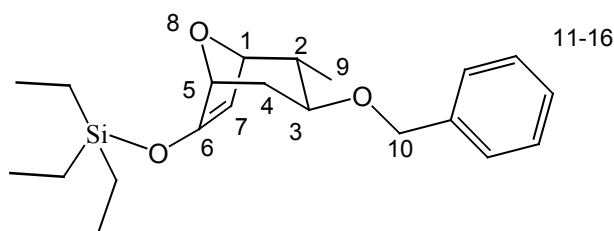
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -31.4^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

**(+)-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3 β -benzyloxy-6-(triethylsilyloxy)-
8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (43) und
(-)-(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-Methyl-3 β -benzyloxy-6-(triethylsilyloxy)-
8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (43b)**

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Enolisierung EA4

Es werden 0.30 ml Diisopropylamin (2.11 mmol, 1.25 eq) mit 1.5 ml THF bei -78 °C vorgelegt. Nun tropft man 1.32 ml Butyllithium (2.11 mmol, 1.25 eq, aus 1.6 M-Lsg) hinzu und läßt es 15 min lang rühren. Die Kühlung wird entfernt und weitere 15 min gerührt. Die Reaktion wird abermals auf -78 °C abgekühlt und 414.5 mg des Ketons **19/42** (1.69 mmol) in 1.5 ml THF hinzugegeben. Es wird 15 min gerührt und die Kühlung für 15 min entfernt. Nach erneuter Kühlung auf -78 °C versetzt man die Lösung mit 0.3 ml Triethylamin (2.11 mmol, 1.25 eq) und 0.35 ml Triethylsilylchlorid (2.11 mmol, 1.25 eq). Die Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie überwacht und nach beendeter Reaktion mit MTB-Ether gequencht und anschließend die Reaktionslösung durch Cilite gesäult. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTBEther) gereinigt.

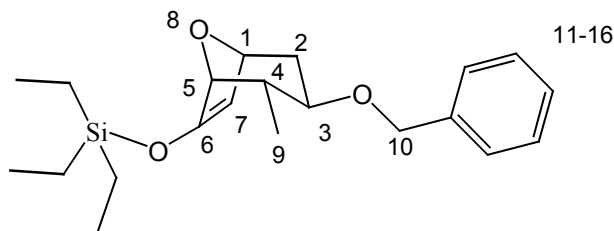
**(+)-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3 β -benzyloxy-6-(triethylsilyloxy)-
8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (43)**



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Enolisierung **EA4**

- Ausbeute: 563 mg (1.55 mmol), 93 %, farbloses Öl
 $C_{21}H_{32}O_3Si$ [360.56]
- IR ($CHCl_3$): 3000 (m), 2956 (s), 2916 (s), 2876 (s), 1636 (s), 1496 (w), 1456 (m),
1412 (m), 1360 (s), 1332 (s), 1284 (m), 1232 (s), 1220 (m), 1140 (w),
1072 (s), 1000 (s), 964 (m), 948 (m), 920 (m), 888 (m), 820 (s)
- 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$, ohne TMS)
 δ 7.33-7.26 (m, 5H, H-11 bis 16), 4.82 (d, $J = 1.84$ Hz, 1H, H-7), 4.63 (d, $J = 11.76$ Hz, 1H, H-10), 4.44 (m, 1H, H-5), 4.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.30 (m, 1H, H-1), 3.33 (dt, $J = 9.19$ Hz, $J = 15.44$ Hz, 1H, H-3), 2.15 (dd, $J = 6.25$ Hz, $J = 1.47$, 1H, H-4 ax), 1.91 (m, 1H, H-4 eq), 1.61 (m, 1H H-2), 0.95 (m, 9H, 3x CH_3 von TESO), 0.88 (d, $J = 6.81$ Hz, 3H, H-9), 0.7 (m, 6H, H- CH_2 von TESO)
- ^{13}C NMR: (100 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS, als DEPT)
156.9 (C-6), 138.76 (C-11), 128.28 (C-16,C-12), 127.74 (C-15, C-13), 127.48 (C-16), 97.28 (C-7), 82.32 (C-5), 77.97 (C-1), 77.59 (C3), 70.52 (C-10), 38.90 (C-2), 30.62 (C-4), 14.87 (C-9), 6.6 (3x CH_3 von TESO), 4.68 (3x CH_2 von TESO)
- MS (RT): 362 (2, M^+), 361 (8), 332(2), 270 (2), 253 (18), 237 (3), 225 (5), 211 (100), 198 (11), 183 (9), 169 (6), 149 (7), 125 (2), 115 (26), 103 (4), 91 (85), 75 (5)
- Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +29.9^\circ$ (c =1, $CHCl_3$)
- HRMS: $C_{21}H_{32}O_3Si$
ber.: 360.2120 gef.: 360.2119

**(-)-(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-Methyl-3 β -benzyloxy-6-(triethylsilyloxy)-
8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (43b)**



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Enolisierung **EA4**

Ausbeute: 559 mg (1.55 mmol), 92 %, farbloses Öl

$C_{21}H_{32}O_3Si$ [360.56]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ohne TMS):

δ 7.33-7.26 (m, 5H, H-11 bis H-16), 4.76 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H, H-6), 4.73 (m, 1H, H-5), 4.61 (d, $J = 11.58$ Hz, 1H, H-10), 4.39 (d, $J = 11.58$ Hz, 1H, H-10), 4.06 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 3.33 (dt, $J = 15.44$ Hz, $J = 9.38$ Hz, 1H, H-3), 2.05 (dd, $J = 6.07$ Hz, $J = 1.84$ Hz, 1H, H-4 ax.), 1.92 (m, 1H, H-4 eq.), 1.68 (m, 1H, H-2), 1.03 (d, $J = 6.99$ Hz, 3H, H-9), 0.94 (m, 9h, 3x CH_3 von TESO), 0.67 (m, 6H, CH_2 von TESO)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ ohne TMS, gemessen als DEPT):

156.18 (C-7), 138.78 (C-11), 128.26 (C-16 u. C-14), 127.78 (C-15 u. C-13), 127.47 (C-16), 99.52 (C-6), 81.11 (C-5), 78.33 (C-1), 78.09 (C-3), 70.54 (C-10), 38.65 (C-2), 33.20 (C-4), 13.45 (C-9), 6.49 (3 x CH_3 von TESO), 4.42 (3 x CH_2 von TESO)

IR ($CDCl_3$) 3004 (m), 2960 (s), 2912 (s), 2876 (s), 1636 (s), 1496 (w), 1412 (m), 1352 (m), 1316 (m), 1280 (m), 1244 (s), 1144 (m), 1072 (s), 1044(m), 1028 (s), 996 (m), 924 (m), 900 (m), 864 (w), 820 (s), 640 (w)

MS (RT) 360 (8, M^+), 331 (1), 289 (1), 269 (6), 253 (3), 237 (5), (225), (73), 211 (8), 198 (15), 169 (6), 159 (12), 132 (5), 115 (17), 103 (100), 91 (46), 75(88)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -76.5^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

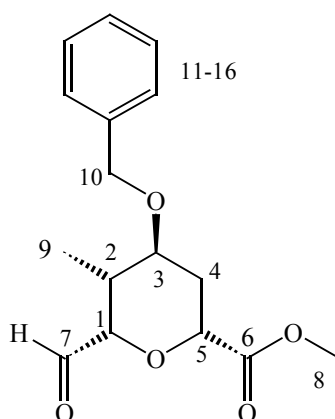
HRMS: $C_{21}H_{32}O_3Si$

ber.: 360.2120 gef.: 360.2119

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Ozonolyse EA5

In einem 25 ml Zweihalskolben werden 308.7 mg (0.86 mmol) Enolether **43/43b** mit 2 ml Methanol und 1.5 ml DCM bei $-78^{\circ}C$ ozonisiert. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und bei Reaktionsende mit 270.4 mg (1.03 mmol, 1.2 eq) Triphenylphosphin in DCM versetzt ($-78^{\circ}C$). Nachdem die Reaktion sich auf RT erwärmt hat, wird sie auf $0^{\circ}C$ abgekühlt und bis zur Gelbfärbung mit Diazomethan versetzt. Nach beendeter Reaktion wird mit Wasser gequencht. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTBEther) gereinigt.

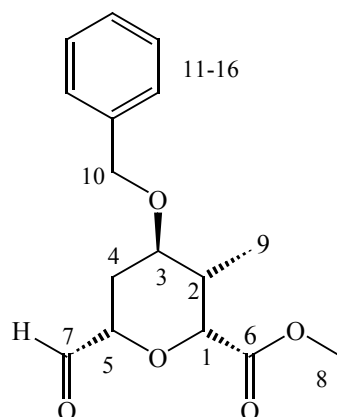
(-)-(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-Methyl-4-bezyloxy-6-formyl-tetrahydropyran-2-carbonsäuremethylester (18)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Ozonolyse **EA5**

Ausbeute:	188 mg (0.64 mmol), 75 %, farbloses Öl $C_{16}H_{20}O_5$ [292.33]
1H NMR	(400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): δ 9.74 (s, 1H, H-7), 7.38-7.27 (m, 5H, H-11 bis H-16), 4.6 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-5), 4.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.52 (d, $J = 2.76$ Hz, 1 H, H-10), 4.38 (d $J = 2.76$ Hz, 1H, H-10), 3.79 (s, 3H, H-8), 3.66 (dd, $J = 2.75$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-3), 2.38 (m, 1H, H-4 ax), 2.08 (dtd, $J = 14.34$ Hz, $J = 2.94$ Hz, $J = 1.29$ Hz, 1H, H-4 eq), 1.96 (m, 1H, H-2), 0.96 (d, $J = 6.98$ Hz, 3H, H-9)
^{13}C NMR	(100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT): 203.15 (C-7), 171.37 (C-6), 138.03 (C-11), 128.46 (C-16, C-12) 127.75 (C-15, C-13), 127.37 (C-14), 79.94 (C-1), 75.63 (C-5), 72.30 (C-3), 70.51 (C-10), 52.22 (C-8), 33.45 (C-2), 28.23 (C-4), 11.31 (C-9)
IR ($CDCl_3$)	3040 (w), 2972 (w), 2956 (w), 2936 (w), 2884 (w), 1736 (s), 1496 (w), 1440 (m), 1392 (w), 1348 (w), 1300 (m), 1244 (m), 1144 (w), 1084 (s), 1028 (m)
MS (RT)	293 (M^+ , 4), 263 (3), 201 (4), 185 (1), 157 (4), 141 (1), 131 (17), 115 (4), 91 (100), 77 (2), 65 (7)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -1.75^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

**(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-3-Methyl-4-benzyloxy-6-formyl-tetrahydropyran-
2-carbonsäuremethylester (50)**



Exemplarische Arbeitsvorschrift **EA5** mit 380 mg Enolether **43b** (1.06 mmol), 2 ml Methanol, 1.5 ml Dichlormethan, Triphenylphosphin

Ausbeute: 225 mg (0.77 mmol), 73 %, farbloses Öl

$C_{16}H_{20}O_5$ [292.33]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

δ 9.84 (s, 1H, H-7), 7.38-7.26 (m, 5H, H-11 bis H-16), 4.68 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-5), 4.61 (s, 2H, H-10), 4.29 (dd, 1 H, H-1), 3.85 (s, 3H, H-8), 3.68 (dd, $J = 2.94$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-3), 2.38 (m, 1H, H-4 ax), 2.0-1.94 (dtd, $J = 14.34$ Hz, $J = 2.94$ Hz, $J = 1.28$ Hz, 1H, H-4 eq), 1.70 (m, 1H, H-2), 0.96 (d, $J = 7.17$ Hz, 3H, H-9)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT):

201.45 (C-7), 171.07 (C-6), 138.013 (C-11), 128.47 (C-16, C-12) 127.76 (C-15, C-13), 127.38 (C-14), 77.36 (C-5), 75.21 (C-1), 72.45 (C-3), 70.49 (C-10), 52.06 (C-8), 34.58 (C-2), 26.89 (C-4), 11.48 (C-9)

IR (CDCl_3) 3088 (w), 3064 (w), 3000 (m), 2952 (m), 2936 (m), 2880 (m), 1736 (s), 1496 (m), 1440 (s), 1384 (m), 1348 (m), 1300 (s), 1228 (s), 1152 (s), 1088 (s), 1028 (s), 992 (s), 908 (w), 860 (w), 640 (w), 604 (w), 568 (w), 520 (w)

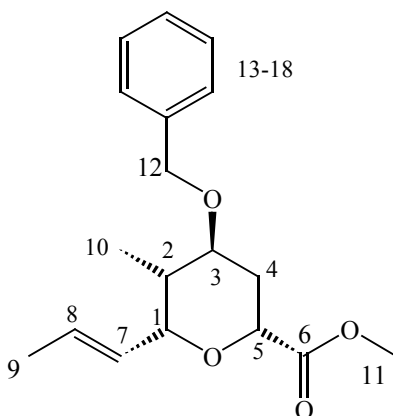
MS (RT) 292 (M⁺, 3), 263 (2), 201 (2), 173 (2), 157 (8), 131 (4), 117 (19), 101 (7),
91 (100), 84 (17), 70 (11)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -29.7^\circ$ (c=1, CHCl₃)

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Takai-Reaktion EA6

In einen 25 ml Zweihalskolben wird eine Suspension aus 537 mg CrCl₂ (3.5 mmol) und 5 ml abs. THF bei 35 °C in einer N₂-Atmosphäre stark gerührt. Zu dieser Suspension tropft man ein Gemisch aus 127.9 mg Aldehyd **18/50** (0.43 mmol), 0.09 ml 1,1-Diodethan (0.87 mmol) und 5 ml abs. THF. Die Reaktion wird durch Dünnschichtchromatographie überwacht und nach beendeter Reaktion mit Wasser gequencht. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether) gereinigt.

(E)-(+)-(2R,4S,5R,6R)-5-Methyl-4-bezyloxy-6-(pro-1-enyl)-tetrahydropyran-2-carbonsäuremethylester (**44a**)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Takai-Reaktion **EA6**

Ausbeute: 121 mg (0.39 mmol), 93 %, farbloses Öl

$C_{18}H_{24}O_4$ [304.38]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 7.38-7.26 (m, 5H, H-13-18), 5.72 (dq, $J = 15.44$ Hz, $J = 6.43$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-8), 5.56 (dm, $J = 15.44$ Hz, 1H, H-7), 4.59 (m, 2H, H-5, H-1), 4.5 (dd, $J = 12.32$ Hz, $J = 2.76$ Hz), 1H, H-12), 4.42 (m, 1H, H-12), 3.75 (s, 3H, H-11), 3.63 (m, 1H, H-3), 2.02 (dm, 1H, H-4 eq), 1.86 (m, 2H, H-4 ax, H-2), 1.70 (d, $J = 6.43$ Hz, 3H, H-9), 0.96 (d, $J = 7.17$ Hz, 3H, H-10)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

172.22 (C-6), 138.58 (C-13), 129.47 (C-7), 128.38 (C-18, C-14), 127.71 (C-17, C-15), 127.54 (C16), 127.28 (C-8), 76.66 (C-5), 75.83 (C-3), 72.15 (C-1), 70.26 (C-12), 52.04 (C-11), 36.34 (C-2), 27.97 (C-4), 17.83 (C-9), 11.14 (10)

IR ($CDCl_3$) 3064 (w), 3000 (m), 2968 (m), 2952 (m), 2940 (m), 2916 (m), 2880 (m), 1748 (s), 1496 (m), 1440 (m), 1380 (m), 1348 (m), 1304 (m), 1284 (m), 1240 (s), 1200 (s), 1088 (s), 1068 (s), 1028 (s), 968 (s), 940 (m), 908 (m), 872 (w)

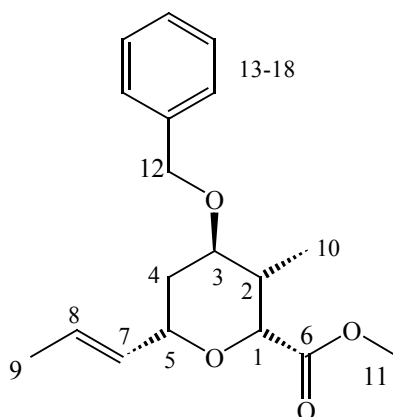
MS (RT) 305 (M^+ , 2), 213 (22), 196 (12), 181 (3), 163 (2), 137 (6), 127 (8), 100 (4), 91 (100), 81 (7), 69 (10)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = + 32.22^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

HRMS: $C_{18}H_{24}O_4$

ber.: 304.1674 gef.: 304.1674

(E)-(-)-(2R,3S,4R,6 S)-3-Methyl-4-benzyloxy-6-(pro-1-enyl)-tetrahydropyran-2-carbonsäuremethylester (44A)



Exemplarische Arbeitsvorschrift **EA6** mit 157.8 mg Aldehyd **50** (0.54 mmol), 530 mg CrCl₂ (4.3 mmol) und 0.11 ml 1,1-Diodethan (1.07 mmol) in 12.5 ml abs. THF.

Ausbeute: 115 mg (0.378 mmol), 71 %, farbloses Öl
C₁₈H₂₄O₄ [304.38]

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

δ 7.38-7.26 (m, 5H, H-13-18), 5.73 (m, 1H, H-7), 5.56 (ddm, J = 15.25 Hz, J = 1.47 Hz, 1H, H-8), 4.66-4.55 (m, 3H, H-5, H-12, H-1), 4.24 (m, 1H, H-12), 3.75 (s, 3H, H-11), 3.61 (m, 1H, H-3), 2.36-2.29 (m, 1H, H-4 eq), 1.71-1.66 (m, 5H, H-4 ax, H-2, H-9), 0.94 (d, J = 7.17 Hz, 3H, H-10)

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):

171.9 (C-6), 138.52 (C-13), 131.24 (C-7), 128.37 (C-18, C-14), 127.21 (C-17, C-15), 127.54 (C16), 127.28 (C-8), 76.33 (C-1), 74.47 (C-3), 73.95 (C-5), 70.26 (C-12), 51.9 (C-11), 34.17 (C-2), 31.04 (C-4), 17.75 (C-9), 11.72 (C-10)

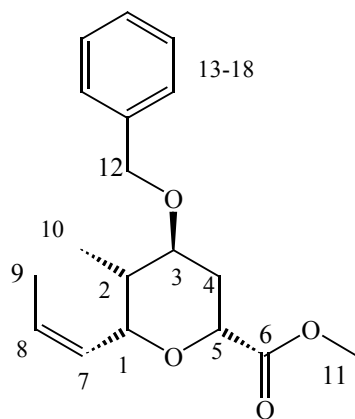
IR (CDCl₃) 3064 (w), 3000 (m), 2952 (m), 2880 (m), 1752 (s), 1732 (s), 1496 (w), 1452 (s), 1436 (s), 1380 (m), 1344 (m), 1308 (s), 1280 (s), 1228 (s), 1152 (s), 1104 (s), 1068 (s), 992 (s), 968 (s), 908 (w), 856 (w)

MS (RT) 304 (M⁺, 2), 213 (22), 196 (12), 181 (3), 163 (2), 137 (6), 127 (8), 100 (4), 91 (100), 81 (7), 69 (10)

HRMS: C₁₈H₂₄O₄

ber.: 304.1674 gef.: 304.1674

(Z)-(2R,4S,3R,6R)-3-Methyl-4-benzyloxy-2-(pro-1-enyl)-tetrahydropyran-6-carbonsäuremethylester (44b)



Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Takai-Reaktion EA6

Ausbeute: 6 mg (0.021 mmol), 5 %, farbloses Öl

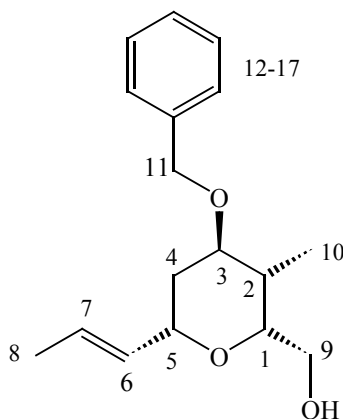
C₁₈H₂₄O₄ [304.38]

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

δ 7.38-7.26 (m, 5H, H-13-18), 5.55 (m, 2H, H-7, H-8), 4.61-4.42 (m, 3H, H-5, H-12, H-12), 3.74 (s, 3H, H-11), 3.64 (m, 1H, H-3), 2.02 (m, 1H, H-4 eq), 1.92 (m, 2H, H-4 ax, H-2), 1.64 (d, J = 5.34 Hz, 3H, H-9), 0.98 (d, J = 7.17 Hz, 3H, H-10)

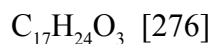
^{13}C NMR	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT): 172.15 (C-6), 138.64 (C-13), 129.27 (C-7), 128.37 (C-18, C-14), 127.50 (C-17, C-15), 127.27 (C16), 125.87 (C-8), 76.75 (C-5), 72.2 (C-3), 71.68 (C-1), 70.31 (C-12), 51.01(C-11), 35.76 (C-2), 28.12 (C-4), 13.58 (C-9), 11.13 (C-10)
IR (CDCl_3)	3064 (w), 3000 (m), 2972 (m), 2952 (m), 2936 (m), 2916 (m), 2880 (m), 1748 (s), 1496 (m), 1440 (m), 1380 (m), 1348 (m), 1320 (m), 1300 (m), 1284 (m), 1244 (s), 1132 (m), 1100 (s), 1068 (s), 1028 (m), 968 (m), 908 (m)
MS (RT)	304 (1), 262 (1), 213 (21), 196 (14), 181 (3), 163 (2), 137 (5), 127 (9), 100 (3), 91 (100), 81 (7), 69 (7)

(E)-(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-3-methyl-6-propenyl-(tetrahydropyran-2-yl)-methanol (45b)



Es werden 95 mg (0.32 mmol) vom Ester **44A** in 4 ml THF gelöst und in einer Stickstoffatmosphäre auf -50 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung werden anschließend 0.93 mmol DIBAH-Lösung (1M in Toluol) hinzugegeben. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende vorsichtig mit 2 ml ges. K⁺/Na⁺-Tartrat-Lsg. gequencht. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 85.6 mg , 0.31 mmol , 99%, farbloses Öl



Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.0^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

7.35(m, 5H, H13-17), 5.71 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 15.31$ Hz, 1H, H6), 5.50 (ddd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.65$ Hz, $J = 15.31$ Hz, 1H, H7), 4.55 (d, $J = 2.39$ Hz, 2H, H11), 4.25 (m, 1H, H5), 4.07 (ddd, $J = 1.64$ Hz, $J = 3.27$ Hz, $J = 8.66$ Hz, 1H, H1), 3.69 (dd, $J = 8.78$ Hz, $J = 11.42$ Hz, 1H, H9), 3.53(q, $J = 2.76$ Hz, 1H, H3), 3.47 (dd, $J = 3.52$ Hz, $J = 11.55$ Hz, 1H, H9), 2.01 (s, 1H, OH), 1.88 (m, 1H, H4), 1.76 (d, $J = 6.53$ Hz, 3H, H8), 1.64 (m, 1H, H4), 0.89 (d, $J = 7.16$ Hz, 3H, H10)

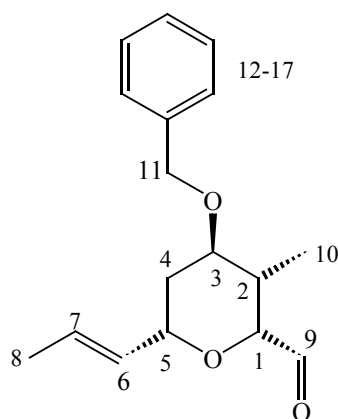
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT):

138 (C12), 131.92 (C6), 128.35 (C14, C16), 127.44 (C7), 127.24 (C13, C17, C15), 77.46 (C1), 75.33 (C3), 73.34 (C5), 70.25 (C11), 64.38 (C9), 32.90 (C2), 31.52 (C4), 17.80 (C8), 11.28 (C10)

IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) 3600, 3000, 2940, 2880, 1496, 1452, 1380, 1352, 1328, 1300, 1228, 1140, 1048, 1024, 988, 968, 944, 908, 880

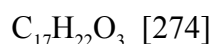
MS (RT) 276 (M^+ , 3.73), 168 (8.04), 97 (4.83), 91 (100), 84 (12.60), 71 (6.87)

**(E)-(+)-(2R,3S,4R,6S)-4-Benzoyloxy-3-methyl-6-propenyl-tetrahydropyran-2-carbaldehyd
(46b)**



Es werden 115 mg (0.41 mmol) vom Alkohol **45b** in 2 ml DCM unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C gelöst. Zur Reaktionslösung werden 230 mg (0,54 mmol, 1.3 eq) Dess-Martin-Periodinan in 2 ml DCM gegeben. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende mit 1 N NaOH gequencht. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 104.4 mg, 0.381 mmol, 93 %, farbloses Öl



Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 12.4^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

9.68 (s, 1H, H9), 7.35 (m, 5H, H13-H17), 5.78 (ddd, J = 1.13 Hz, J = 6.53 Hz, J = 15.44 Hz, 1H, H6), 5.56 (qdd, J = 1.64 Hz, J = 6.78 Hz, J = 15.44 Hz, 1H, H7), 4.61 (d, J = 12.04 Hz, 1H, H11), 4.56 (d, J = 11.92 Hz, 1H, H11), 4.42 (d, J = 2.76 Hz, 1H, H1), 4.30 (m, 1H, H5), 3.60 (m, 1H, H3), 2.34 (m, 1H, H2), 1.70-1.80 (m, 5, H4 H8), 0.94 (d, J = 7. 15, 3H, H10)

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):

203.97(C9), 138.59 (C12), 131.18 (C6), 128.28 (C14, C16), 128.19 (C7), 127.61 (C15), 127.33 (C13, C17), 79.83 (C1), 76.42 (C3), 73.86 (C5), 70,34 (C11), 33.16 (C2), 31.32 (C4), 17.82 (C8), 11.46 (C10)

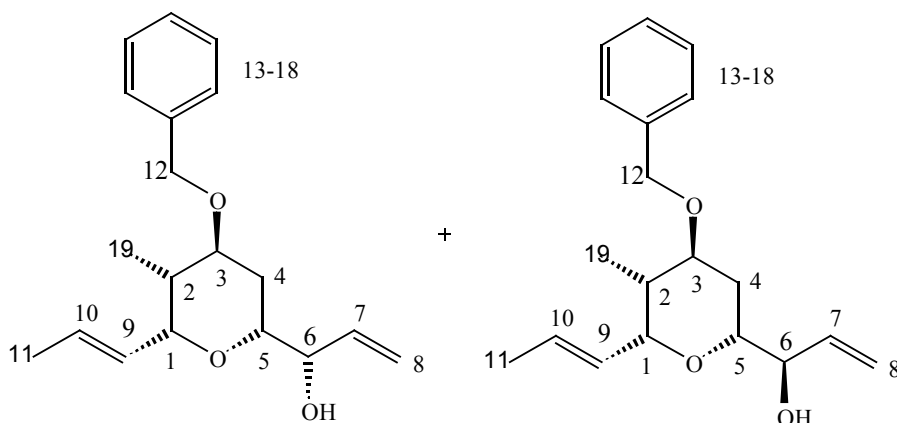
IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) 3064, 3000, 2924, 2868, 1736, 1496, 1452, 1428, 1380, 1348, 1304, 1272, 1228, 1144, 1096, 1068, 992, 968, 908

MS (RT) 274 (M⁺, 2.05) 183 (8.06), 166 (2.79), 126 (4.55), 92 (9.94), 91 (100), 70 (4.43), 65 (4.85)

(*E*)-(1*S*)-1-((2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-(4-Benzoyloxy-5-methyl-6-propenyl-tetrahydropyran-2-yl))-prop-2-en-1-ol (48)

und

(*E*)-(1*R*)-1-((2*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-(4-Benzoyloxy-5-methyl-6-propenyl-tetrahydropyran-2-yl))-prop-2-en-1-ol (47)



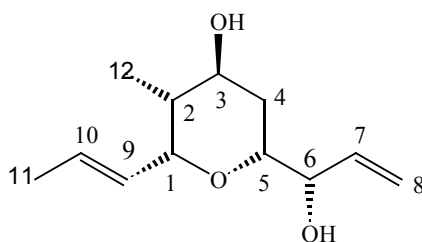
Zu einer Lösung aus 261.6 mg (0.95 mmol) Aldehyd **46**, Magnesiumbrom-Etherat (2 eq) und 16 ml THF (0.06M) werden bei -40 °C 1.95 ml Vinylmagnesiumbromid (1.95 mmol, 2 eq) (1M Lsg. in Diethylether) gegeben. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende mit Wasser gequencht. Nach erfolgter Trennung der zwei Phasen wird die wäßrige mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 281.9 mg 0.93 mmol, 98 %, farbloses Öl

C₁₉H₂₆O₃ [302]

^1H NMR	(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): δ 7.34(m, 5H, H 14-18), 5.82 (ddd, $J = 5.9$ Hz, $J = 10.67$ Hz, $J = 17.31$ Hz, 1H, H 7), 5.68 (dd, $J = 1.25$ Hz, $J = 6.52$ Hz), 1H, H10), 5.46 (ddd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.15$ Hz, $J = 15.43$ Hz, 1H, H9), 5.31 (dt, $J = 17.32$, $J = 1.76$ Hz, 1H, H8), 5.20 (dt, $J = 10.54$ Hz, $J = 1.63$ Hz, 1H, H8), 4.54 (s, 2H, H12), 4.45 (m, 1H, H1), 4.26 (m, 1H, H6), 3.88 (dt, $J = 12.17$ Hz, $J = 3.01$ Hz, 1H, H5), 3.31 (m, 1H, H2), 1.76 (m, 1H, H4), 1.70 (dm, $J = 6.4$ Hz, 3H, H11), 1.65 (dd, $J = 1.51$ Hz, $J = 6.78$ Hz, 1H, H4), 1.55 (m, 1H, OH), 0.89 (d, $J = 7.28$ Hz, 3H, H19)
^{13}C NMR	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT): 138.93 (C7), 136.0 (C13), 130.24 (C9), 128.34 (C15, C17), 127.42 (C16), 127.25 (C14, C18), 125.66 (C10), 116.33 (C8), 77.28 (C6), 75.15 (C1), 74.89 (C5), 72.28 (C3), 70.25 (C12), 36.45 (C2), 26.90 (C4), 17.87 (C11), 11.08 (C19)
IR (CDCl_3)	ν (cm^{-1}) 3575, 3087, 3066, 2999, 2970, 2917, 2878, 1603, 1496, 1453, 1453, 1434, 1379, 1352, 1231, 1087, 1068, 1028, 972, 932, 910, 600
MS (RT)	303 (M^+ , 1.61), 245 (2.91), 211 (8.20), 163 (5.71), 139 (11.04), 108 (4.12), 91 (100), 69 (8.12)
HRMS:	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ ber.: 302.1881 gef.: 302.1881

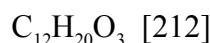
(*E*)-(+)-(2*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-6-((1*S*)-1-Hydroxy-allyl)-3-methyl-2-propenyl-tetrahydropyran-4-ol (17)



1.32 g (5.0 mmol, 15 eq) Di-tert-butyl-biphenyl werden in THF (2ml/g) vorgelegt

(Stickstoffatmosphäre). Anschließend gibt man 41 mg (6.0 mmol, 18 eq) gereinigtes Lithium (notfalls ankratzen) hinzu. Die Lösung färbt sich allmählich dunkel grün. Nach 6 h kühlt man ein Gemisch aus 100 mg (0.33 mmol) Alkohol **47/48** und 3 ml THF unter Stickstoffatmosphäre auf -78 °C. Die grüne Suspension wird langsam dazugegeben bis sich die Reaktionsmischung nicht mehr entfärbt. Am Ende wird mit Wasser gequenchet. Nach erfolgter Trennung der zwei Phasen wird die wäßrige mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 44 mg, 0.21 mmol, 64 %, farbloses Öl



Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 9.1^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

δ 5.84 (dd, J = 10.66 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, H7), 5.69 (ddd, J = 6.4 Hz, J = 1.25 Hz, J = 15.31 Hz, 1H, H10), 5.46 (ddd, J = 15.31 Hz, J = 6.4 Hz, J = 1.64 Hz, 1H, H9), 5.32 (dt, J = 17.32 Hz, J = 1.63 Hz, 1H, H8), 5.15 (dt, J = 10.54 Hz, J = 1.51 Hz, 1H, H8), 4.45 (dm, J = 6.27 Hz, 1H, H1), 4.27 (m, 1H, H6), 3.99 (m, 1H, H3), 3.88 (dt, J = 12.39 Hz, J = 2.69 Hz, 1H, H5), 2.52 (s, 1H, OH), 1.86 (m, 2H, OH, H4), 1.72 (dm, J = 6.53 Hz, 3H, H11), 1.64 (m, 1H, H4), 1.36 (m, 1H, H2), 0.90 (d, J = 7.15 Hz, 3H, H12)

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):

135.94 (C7), 130.08 (C9), 126.86 (C10), 116.44 (C8), 74.64 (C6), 74.62 (C1), 74.49 (C5), 70.14 (C3), 39.65 (C2), 26.65 (C4), 17.86 (C11), 11.10 (C12)

IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) 3674, 3610, 3083, 2999, 2969, 2918, 2884, 2464, 1866, 1711, 1672, 1647, 1602, 1450, 1435, 1380, 1308, 1231, 1121, 1055, 1004, 972, 932, 876, 630, 599, 518

MS (RT) 212 (M⁺, 11.14), 155 (79.4), 137 (71.75), 111 (51.51), 95 (31.95), 83 (99.19), 71 (100)

HRMS: C₁₂H₂₀O₃

ber.: 212.1412

gef.: 212.1413

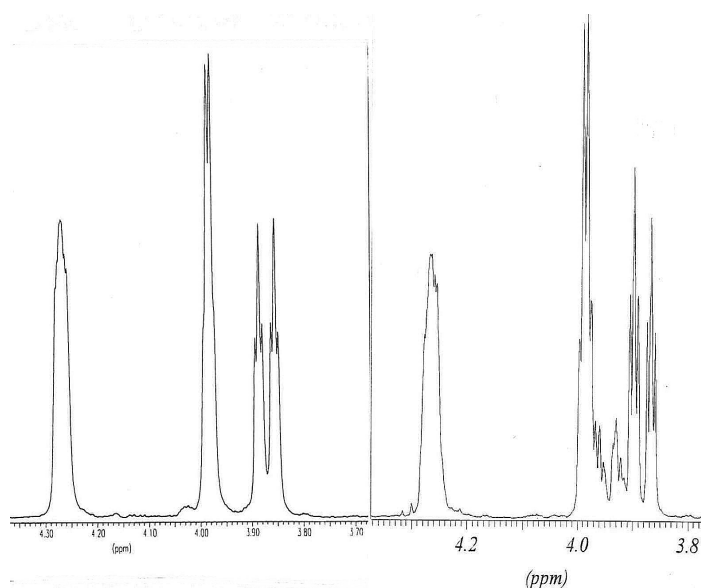
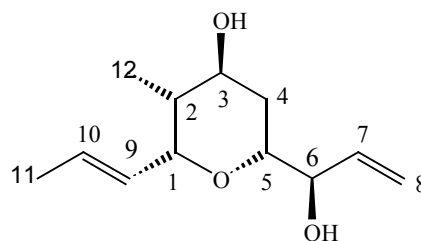


Abbildung 78: Das linke Spektrum stammt von M. Christmann; die rechte Abbildung stellt das Vergleichsspektrum des Dialkohols **17** dar

Der Spektrenvergleich mit (*E*)-(+)-(2*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-6-((1*S*)-1-Hydroxy-allyl)-3-methyl-2-propenyl-tetrahydropyran-4-ol, synthetisiert von M. Christmann,¹³⁰ zeigt die Übereinstimmung der Signale des H5-Protons (bei 3.88 ppm). Aufgrund dieser Tatsache und der Übereinstimmung der beiden Spektren aus Abbildung 78 wurde geschlossen, daß das Zentrum an C6 *S*-konfiguriert ist.

¹³⁰Darstellung der Verbindung siehe Christmann, M. Dissertation, Universität Hannover **2001**.

(E)-(-)-(2*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-6-((1*R*)-1-Hydroxy-allyl)-3-methyl-2-propenyl-tetrahydropyran-4-ol (49)



Ausbeute: 11 mg, 0.05 mmol, 16 %, farbloses Öl

$C_{12}H_{20}O_3$ [212]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 5.86 (dm, $J = 17.56$ Hz, 1H, H7), 5.69 (m, 1H, H10), 5.46 (m, 1H, H9), 5.34 (ddt, $J = 15.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H8), 5.20 (ddq, $J = 9.91$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H, H8), 4.43 (dm, $J = 6.02$ Hz, 1H, H1), 4.28 (m, 1H, H6), 3.96 (m, 1H, H3), 3.92 (dt, $J = 12.42$ Hz, $J = 2.88$ Hz, 1H, H5), 2.9 (m, 1H, OH), 2.5 (m, 1H, OH), 1.71 (dm, $J = 6.52$, 3H, H11), 1.66 (m, 2H, H4), 1.47 (m, 1H, H2), 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H12)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

135.93 (C7), 130.08 (C9), 126.86 (C10), 116.45 (C8), 76.11 (C6), 74.64 (C1), 74.48 (C5), 70.15 (C3), 39.66 (C2), 26.82 (C4), 17.87 (C11), 11.09 (C12)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 3673, 3610, 3083, 2999, 2968, 2919, 2883, 2463, 1867, 1673, 1647, 1602, 1451, 1435, 1379, 1309, 1235, 1110, 1055, 1004, 982, 933, 877, 569, 515

MS (RT) 212 (M^+ , 10.69), 155 (79.4), 137 (71.50), 111 (50.45), 95 (333.19), 83 (100), 71 (94.63)

HRMS: $C_{12}H_{20}O_3$

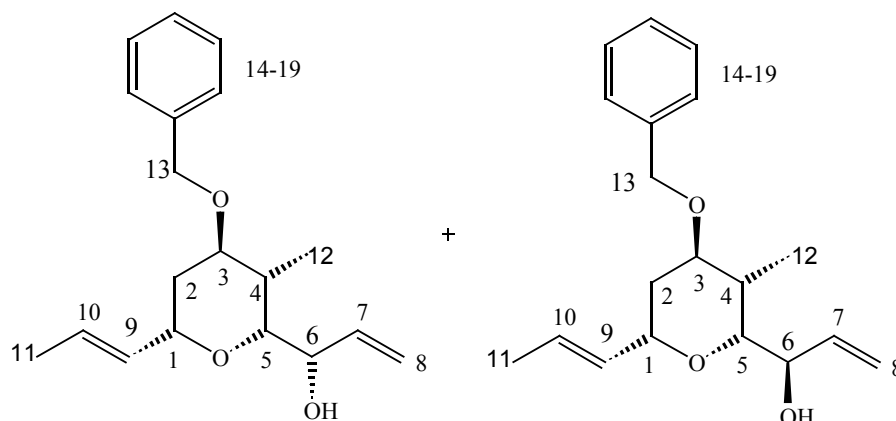
ber.: 212.1412

gef.: 212.1411

(*E*)-(1*S*)-1-((2*R*,4*R*,3*S*,6*S*)-(4-Benzoyloxy-3-methyl-6-propenyl-tetrahydropyran-2-yl))-prop-2-en-1-ol (47b)

und

(*E*)-(1*R*)-1-((2*R*,4*R*,3*S*,6*S*)-(4-Benzoyloxy-3-methyl-6-propenyl-tetrahydropyran-2-yl))-prop-2-en-1-ol (48b)



Zu einer Lösung aus 100 mg (0.36 mmol) Aldehyd **46b** und 6 ml THF (0.06M) werden bei -40 °C 0.75 ml Vinylmagnesiumbromid (0.74 mmol, 2 eq) (1M Lsg in Diethylether) gegeben. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende mit Wasser gequencht. Nach erfolgter Trennung der zwei Phasen wird die wäßrige mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 94 mg, 0.31 mmol, 85%, farbloses Öl

C₁₉H₂₆O₃ [302]

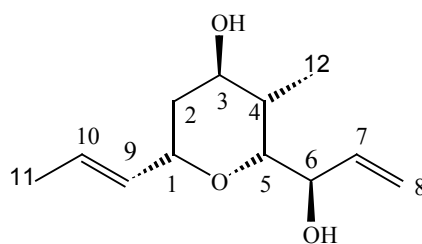
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

δ 7.34 (m, 5H, H 15-H19), 6.05 (ddd, J = 5.14 Hz, J = 10.54 Hz, J = 17.19 Hz, 1H, H 7), 5.70 (m, 1H, H10), 5.5 (m, 1H, H9), 5.41/5.25 (d, J = 17.06 / J = 10.67 Hz, 1H, H8), 4.54 (m, 2H, H13), 4.2 (m, 1H, H1), 3.75 (dd, J = 2.47 Hz, J = 7.86 Hz, 1H, H5), 3.53 (qd, J = 2.76 Hz, J = 13.43, 1H, H3), 3.2/2.92 (s, 1H, OH), 2.17 (m, 1H, H4), 1.9 (m, 2H, H2), 1.69 (m, 3H, H11), 1.0/0.90 (d, J = 7.03 Hz, 3H, H12)

^{13}C NMR	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT): 138.66 (C7), 135.20 (C14), 132.03 (C10), 128.29 (C16, C18), 127.23 (C14), 127.20 (C15, C19), 118.18/115.01 (C8), 77.81/77.69 (C6), 77.44 (C5), 73.66/73.58 (C3), 73.21 (C1), ^69.37 (C12), 31.53 (C2), 26.90 (C4), 17.78 (C11), 11.57/11.02 (C12)
IR (CDCl_3)	ν (cm^{-1}) 3583, 3087, 3066, 2999, 2969, 2921, 2880, 1676, 1645, 1603, 1496, 1496, 1454, 1430, 1379, 1352, 1322, 1238, 1087, 1070, 1046, 986, 932,
MS (RT)	303 (M^+ , 1.61), 245 (2.91), 211 (8.20), 163 (5.71), 139 (11.04), 108 (4.12), 91 (100), 69 (8.12)

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$
ber.: 302.1881 gef.: 302.1881

(E)-(-)-(2*S*,5*S*,4*R*,6*R*)-6-((1*R*)-1-Hydroxy-allyl)-5-methyl-2-propenyl-tetrahydropyran-4-ol (52)



607 mg (2.28 mmol, 15 eq) Di-tert-butyl-biphenyl werden in THF (2 ml/g) vorgelegt (Stickstoffatmosphäre). Anschließend gibt man 19 mg (2.7 mmol, 18 eq) gereinigtes Lithium (notfalls ankratzen) hinzu. Die Lösung färbt sich allmählich dunkel grün. Nach 6 h kühlt man ein Gemisch aus 46 mg (0.15 mmol) Alkohol **47b/48b** und 2 ml THF unter Stickstoffatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die grüne Suspension (LDBB) wird langsam dazugegeben, bis sich die Reaktionsmischung nicht mehr entfärbt. Am Ende wird mit Wasser gequencht. Nach erfolgter Trennung der zwei Phasen wird die wäßrige mit Et_2O extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 6 mg, 0.027 mmol, 18 %, farbloses Öl

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ [212]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ (c=1, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

δ 5.76 (dd, J = 7.02 Hz, J = 10.41 Hz, 1H, H7), 5.69 (ddd, J = 0.88 Hz, J = 8.91 Hz, J = 15.31 Hz, 1H, H10), 5.50 (ddd, J = 15.31 Hz, J = 6.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H9), 5.42 (dt, J = 17.19 Hz, J = 1.25 Hz, 1H, H8), 5.55 (dt, J = 10.42 Hz, 1H, H8), 4.23 (m, 1H, H1), 4.10 (d, J = 7.15 Hz, 1H, H6), 3.90 (dd, J = 2.76 Hz, J = 5.64 Hz, m, 1H, H5), 3.72 (dd, J = 2.26 Hz, J = 9.04 Hz, 1H, H3), 2.92 (s, 2H, 2xOH), 1.71 (m, 6H, H11, H2, H4), 0.94 (d, J = 7.03 Hz, 3H, H12)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT):

135.16 (C7), 131.60 (C9), 127.48 (C10), 118.26 (C8), 77.31 (C6), 73.23 (C5), 73.20 (C1), 70.46 (C3), 35.42 (C4), 34.18 (C2), 17.78 (C11), 11.08 (C12)

IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) 3388, 3079, 2964, 2918, 2881, 1676, 1647, 1496, 1428, 1378, 1349, 1309, 1136, 1075, 1038, 1003, 982, 965, 886, 663, 595, 518

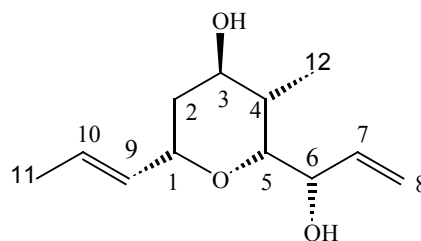
MS (80 °C) 212 (M^+ , 4.28), 155 (93.82), 137 (99.27), 111 (7.58), 109 (80.07), 97 (94.07), 81 (31.92), 69 (100)

HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$

ber.: 212.1412

gef.: 212.1413

(E)-(-)-(2*S*,5*S*,4*R*,6*R*)-6-((1*S*)-1-Hydroxy-allyl)-5-methyl-2-propenyl-tetrahydropyran-4-ol (52)



607 mg (2.28 mmol, 15 eq) Di-tert-butyl-biphenyl werden in THF (2ml/g) vorgelegt (Stickstoffatmosphäre). Anschließend gibt man 19 mg (2.7 mmol, 18 eq) gereinigtes Lithium (notfalls ankratzen) hinzu. Die Lösung färbt sich allmählich dunkel grün. Nach 6 h kühlt man ein Gemisch aus 46 mg (0.15 mmol) Alkohol **47b/48b** und 2 ml THF unter Stickstoffatmosphäre auf -78 °C. Die grüne Suspension wird langsam dazugegeben bis sich die Reaktionsmischung nicht mehr entfärbt. Am Ende wird mit Wasser gequenchet. Nach erfolgter Trennung der zwei Phasen wird die wäßrige mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 11 mg, 0.048 mmol, 32 %, farbloses Öl

C₁₂H₂₀O₃ [212]

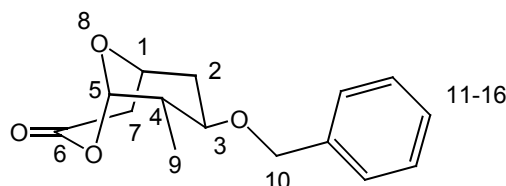
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

δ 6.06 (ddd, J = 5.27 Hz, J = 10.66 Hz, J = 17.31 Hz, 1H, H7), 5.69 (ddd, J = 1.13 Hz, J = 6.4 Hz, J = 15.31 Hz, 1H, H9), 5.49 (qdd, J = 15.44 Hz, J = 6.28 Hz, J = 1.63 Hz, 1H, H10), 5.35 (dt, J = 17.32 Hz, J = 1.51 Hz, 1H, H8), 5.19 (dt, J = 10.67 Hz, J = 1.63 Hz, 1H, H8), 4.23 (m, 1H, H1), 4.10 (m, 1H, H6), 3.93 (m, 1H, H5), 3.78 (dd, J = 2.38 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, H3), 2.14 (s, 1H, OH), 1.91 (m, 6H, H11, H2, H4), 1.72 (m, 1H, H2), 1.69 (m, 3H, H11), 1.54 (m, 1H, H2), 1.01 (d, J = 7.03 Hz, 3H, H12)

^{13}C NMR	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT): 138.70 (C7), 131.89 (C9), 126.94 (C10), 115.25 (C8), 76.28 (C6), 73.25 (C5), 71.99 (C1), 70.68 (C3), 35.45 (C4), 34.15 (C2), 17.82 (C11), 11.53 (C12)
IR (CDCl_3)	ν (cm^{-1}) 3296, 2966, 2944, 2922, 2881, 1468, 1429, 1377, 1358, 1215, 1192, 1132, 1098, 1073, 1044, 1001, 983, 923, 873, 666, 599, 552
MS (RT)	212 (M^+ , 7.78), 155 (100), 137 (86.23), 125 (10.32), 109 (70.93), 97 (83.27), 81 (36.50), 69 (92.65)
HRMS:	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ber.: 212.1412 gef.: 212.1413

(-)-(1*S*,5*S*,7*R*,8*S*)-8-Methyl 7-benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (76)



1.68 g Keton **42** (6.8 mmol) werden in 9 ml DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Jetzt gibt man portionsweise ein Gemisch aus 3.36 g KHCO_3 (13.6 mmol) und 3.36 g *m*-CPBA (70 % ig, 1.8 eq) hinzu. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende mit 7.6 ml 2N NaOH verdünnt. Es wird gewartet bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Man trocknet über MgSO_4 , engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

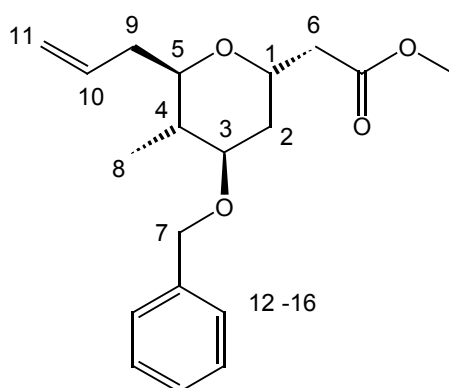
Ausbeute: 1.566 mg, 5.97mmol, 88 % , weiße wachsartige Kristalle, Smp.: 45 °C

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ [262]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -103.43^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

^1H NMR	(400 MHz, CDCl_3 mit TMS): δ 7.4-7.25 (m, 5H, H16, H-15, H-14, H-13, H-12), 5.58 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-5), 4.62 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 3.6-4.52 (m, 1H, H-1), 4.47 (d, $J = 12$ Hz, 1H, H-10), 3.53-3.43 (m, 1H, H-3), 3.05 (dd, $J = 8$ Hz, 1H, H-7), 2.43 (d, $J = 18$, 1H, H-7), 2.16 (dq, $J = 2, 7, 11$ Hz, 1H, H-2), 2.04-1.92 (m, 2H, H-4, H-2), 1.77 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-9)
^{13}C NMR	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT): 166.56 (C-6), 138.03 (C-11), 128.67 (C-16, C-12), 127.87 (C-14), 127.76 (C-15, C-13), 102.87 (C-5), 72.6 (C-3), 71.67 (C-10), 68.4 (C-1), 42.53 (C-4), 36.37 (C-2), 35.22 (C-7), 13.22 (C-9)
IR (CDCl_3)	ν (cm^{-1}) 3028, 2968, 2876, 1744, 1496, 1452, 1356, 1232, 1056, 1032
MS (RT)	262 (M^+ , 2), 216 (2), 177 (9), 171 (100), 156 (16)
HRMS:	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ber.: 262.1205 gef.: 262.1205

(+)-((2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-6-Allyl-4-benzyloxy-5-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester (81)



500 mg Lacton **76** (1.9 mmol) werden in Acetonitril (0.2M) bei -40 °C in einer Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Anschließend werden 7.6 mmol Allyltrimethylsilan (4 eq) und tropfenweise Trimethylsilyltriflat (1.9 mmol, 1 eq) dazugegeben und auf -20 °C erwärmt. Nach erfolgter Reaktion (Dünnschichtchromatographie) wird die Reaktionslösung mit MeOH

gequencht und über Nacht gerührt. Es wird anschließend mit NaHCO_3 ausgeschüttelt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer chromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 577 mg, 1.81 mmol, 95 %, farbloses Öl

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ [318.41]

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 14^\circ$ (c=1, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

δ 7.31 (m, 5H, H.12-H16), 5.82 (m, 1H, H10), 5.04 (m, 2H, H11), 4.59(d, J= 11.55 Hz, 1H, H7), 4.52 (m, 1H, H1), 4.46 (d, J = 11.55 Hz, 1H, H7), 3.69 (s, 3H, CO_2Me), 3.43 (m, 1H, H3), 3.36 (td, J = 4.14 Hz, J = 12.3 Hz, 1H, H5), 2.68 (dd, J = 8.91 Hz, J = 14.43 Hz, 1H, H6), 2.45 (m, 1H, H6), 2.41 (m, 2H, H9), 1.92 (dt, J = 4.4 Hz, J = 8.91 Hz, 1H, H2), 1.76 (dq, J = 13.42 Hz, J = 8.66 Hz, 1H, H2), 1.65 (m, 1H, H4), 1.1 (d, J = 6.77 Hz, 3H, H8)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT):

171.51 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$), 138.46 (C12), 135.37 (C10), 128.39 (C14, C15), 127.55 (C13, C16), 116.27 (C11), 75.48 (C5), 70.55 (C7), 67.42 (C1), 51.68 (Co_2Me) 38.81 (C4), 38.36 (C6), 37.20 (C9), 32.75 (C2), 14.62 (8)

IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) 3686, 3465, 3068, 2999, 2952, 2871, 1734, 1640, 1603, 1454, 1438, 1362, 1311, 1278, 1258, 1230, 1175, 1090, 1069, 1027, 994, 918, 611

MS (RT) 277 ($\text{M}^+ - 41$, 16.72), 171 (16.92), 129 (8.81), 97 (9.55), 91 (100), 81 (3.42), 65 (3.06)

HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4$

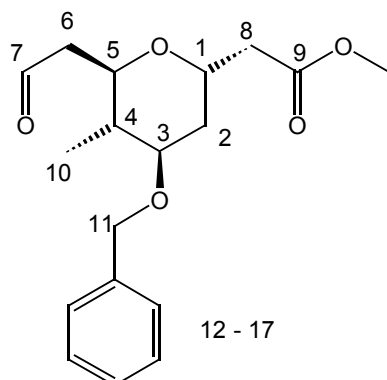
ber.: 277.1439

gef.: 277.1440

Strukturbestätigung: H_iH_j -COSY, HMBC, HMQC-Spektren (500 MHz, CDCl_3)

Konformationsanalyse: NOESY-Spektrum (500 MHz, CDCl_3) Zwischen den Protonen an H1 und H5 sind keine NOE. Gefunden werden NOE zwischen den Protonen an H5 und H3; H5 und H6 Protonen.

**(-)-((2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-4-Benzyl-5-methyl-6-(2-oxo-ethyl)-tetrahydro-pyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (**82**)**



Bei -78 °C wird in eine Lösung aus Ester **81** 100 mg (0.31 mmol) und DCM (0.25M) Ozon eingeleitet bis eine Blaufärbung eintritt. Anschließend werden 3 eq (9.4 mmol) Triphenylphosphin zur Reaktionsmischung gegeben, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und weitere 2 h gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Aldehyd säulenchromatographisch (MTB-Ether/Cyclohexan) gereinigt.

Ausbeute: 98.5 mg, 0.306 mmol, 98.5, weißer Feststoff

$C_{18}H_{24}O_5$ [320]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

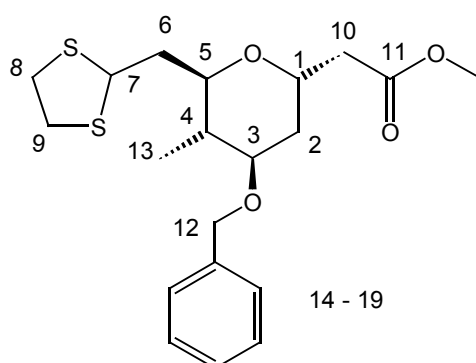
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 9.75 (dd, $J = 1.65$ Hz, $J = 3.02$ Hz, 1H, H7), 7.34 (m, 5H, H12-H16), 4.59 (d, $J = 11.53$ Hz, 1H, H11), 4.49 (m, 1H, H1), 4.45 (d, $J = 11.67$ Hz, 1H, H11), 3.99 (m, 1H, H5), 3.68 (s, 3H, CO_2Me), 3.41 (m, 1H, H3), 2.82 (ddd, $J = 3.02$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 16.33$ Hz, 1H, H10), 2.64-2.70 (m, 2H, H6), 2.44 (dd, $J = 5.35$ Hz, $J = 14.68$ Hz, 1H, H10), 1.90 (ddd, $J = 5.62$ Hz, $J = 3.98$ Hz, $J = 13.58$ Hz, 1H, H2), 1.77 (ddd, $J = 4.67$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 12.76$, 1H, H2), 1.3 (d, $J = 6.86$ Hz, 3H, H10)

^{13}C NMR	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT): 201.63 (C7), 171.26 (C9), 138.23 (C12), 128 (C14, C16), 127.67 (C13, C17), 127.57 (C15), 76.15 (C3), 72.10 (C1), 70.68 (C12), 67.05 (C5), 51.85 (CO_2Me), 46.82 (C2), 38.90 (C4), 38.52 (C8), 32.31 (C6), 14.89 (C10)
IR (CDCl_3)	ν (cm^{-1}) 2937, 2890, 2849, 2741, 1729, 1715, 1498, 1454, 1437, 1399, 1358, 1280, 1257, 1228, 1167, 1129, 1112, 1081, 1064, 1036, 1004, 990, 968, 897, 854, 739, 701, 515
MS (RT)	320 (M^+ , 1.77), 238 (12.91), 220 (48.23), 196 (14.66), 170 (35.12), 170 (35.12), 141 (16.96), 139 (42.38), 129 (31.85), 109 (23.69), 105 (100), 101 (26.30)

HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$
ber.: 320.1623 gef.: 320.1624

((2S, 4R, 5S, 6R)-4-Benzoyloxy-6-[1,3]dithio-2-ylmethyl-5-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl)essigsäuremethylester (139)



Zu einer 0.1 M Lsg. des Aldehyds **82** 150 mg (0.468 mmol) in MeCN werden 0.047 ml (0.562 mmol, 1.2 eq) Ethandithiol getropft. Nach Abkühlung auf 0 °C erfolgt die langsame Zugabe von 0.088 ml (0.703 mmol, 1.5 eq) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Nach erfolgter Reaktion (Dünnschichtchromatographie) wird die Reaktionslösung mit MTB-Ether, festem NaHCO_3 und ges. NaHCO_3 bei 0 °C gequenchet. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase

vorsichtig mit konz. HCl-Lsg. neutralisiert und anschließend mit MTB-Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 166.7 mg, 0.421 mmol, 90 %, farbloses Öl



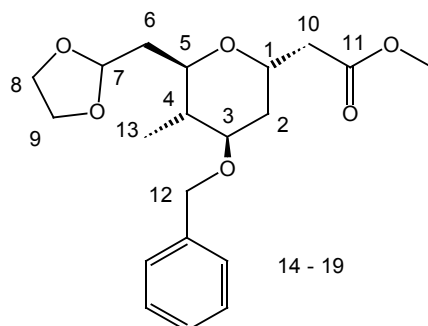
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

7.33 (m, 5H, H15-H19), 4.67 (dd, $J = 4.04$ Hz, $J = 10.68$ Hz, 1H, H7), 4.58 (d, $J = 11.64$ Hz, 1H, H12), 4.50 (m, 1H, H1), 4.45 (d, $J = 11.68$ Hz, 1H, H12), 3.71 (s, 3H, H-OCH₃), 3.47 (m, 1H, H5), 3.35 (m, 1H, H3) 3.16-3.25 (m, 4H, H8, H9), 2.71 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 14.96$ Hz, 1H, H10), 2.45 (dd, $J = 5.88$ Hz, $J = 14.92$ Hz, 1H, H10), 1.95 (m, 2H, H4), 1.76 (m, 1H, H4), 1.01 (d, $J = 6.64$ Hz, 3H, H13)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT):

171.45 (C11), 138.38 (C14), 128.38 (C15/C17), 127.66 (C16), 127.61 (C15/C19), 76.25 (C3), 74.97 (C5), 70.58 (C1), 67.32 (C1), 51.90 (OMe), 49.87 (C7), 43.10 (C4), 43.27 (C4), 38.40 (C8), 38.11 (C10), 37.75 (C9), 32.73 (C2), 14.60 (C13)

(+)-((2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-4-Benzzyloxy-6-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-5-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester (83)



Der Aldehyd **82** 256 mg (0.8 mmol) wird bei -5 °C unter Stickstoff in DCM (0.5M) vorgelegt.

Anschließend gibt man 0.014 ml (0.008 mmol 1 mol %) TMSOTf und 0.391 ml 1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethan (1.6 mmol, 2 eq) hinzu. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende mit Wasser gequenchet. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 282.5 mg, 0.776 mmol, 97 %, farbloses Öl

$C_{20}H_{28}O_6$ [364]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 8.3^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 7.31 (m, 5H, H14-H18), 4.96 (dd, J = 7.02 Hz, J = 3.13 Hz, 1H, H7), 4.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H12), 4.50 (m, 1H, H1), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H12), 3.95 (m, 1H, H8), 3.82 (m, 1H, H9), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.59 (m, 1H, H5), 3.36 (sext., J = 3.89 Hz, 1H, H3), 2.68 (dd, J = 14.68 Hz, J = 8.6 Hz, 1H, H10), 2.45 (dd, J = 14.68 Hz, J = 6.03 Hz, 1H, H10), 2.14 (ddd, J = 14.18 Hz, J = 9.91 Hz, J = 3.14 Hz, 1H, H4), 1.88 (m, 2H, H6), 1.76 (m, 1H, H2), 1.65 (m, 1H, H2), 1.10 (d, J = 6.78 Hz, 3H, H13)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

171.44 (C11), 138.43 (C14), 128.39 (C16, C18), 127.55 (C15, C19), 127.52 (C17), 102.38 (C7), 76.37 (C3), 72.65 (C1), 70.65 (C12), 66.99 (C5), 64.75 (C8 oder C9), 64.54 (C8 oder C9), 51.66 (OMe), 39. (C4), 38.34 (C6), 37.27 (C10), 32.56 (C2), 14.74 (C13)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 2930, 2881, 1736, 1603, 1496, 153, 1436, 1360, 1313, 1273, 1162, 1087, 1067, 1017, 967, 943, 913, 877, 849, 734, 698

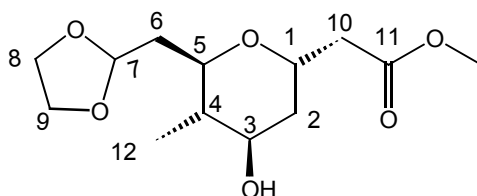
MS (RT) 364 (M^+ , 2.24), 225 (5.85), 183 (4.33), 153 (4.37), 127 (14.23), 99 (31.09), 91 (100), 81 (4.20), 73 (97.71)

HRMS: $C_{20}H_{28}O_6$

ber.: 364.1885

gef.: 364.1888

(+)-((2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-6-[1,3]dioxolan-2-yl-methyl-4-hydroxy-5-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester (**87**)



Das Acetal **83** 145 mg (0.4 mmol) wird in Ethanol (2 ml) vorgelegt. Anschließend gibt man 30 mg Palladium auf Kohle (10%) dazu und stellt eine Wasserstoffatmosphäre her (~1 bar). Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende filtriert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 105.7 mg, 0.386 mmol, 97 %, farbloses Öl

$C_{13}H_{22}O_6$ [274]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 41^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 4.97 (dd, $J = 6.39$ Hz, $J = 3.64$ Hz, 1H, H7), 4.55 (m, 1H, H1), 3.98 (m, 2H, H8), 3.86 (m, 2H, H9), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.63 (m, 1H, H3), 3.54 (td, $J = 3.89$ Hz, $J = 8.53$, 1H, H5), 2.78 (dd, $J = 8.78$ Hz, $J = 14.68$ Hz, 1H, H10), 2.51 (dd, $J = 6.28$ Hz, $J = 14.68$ Hz, 1H, H10), 1.95 (m, 2H, H6), 1.90 (m, 1H, H2), 1.77 (m, 1H, H2), 1.63 (s, 1H, OH), 1.43 (m, 1H, H4), 1.04 (d, $J = 6.77$, 3H, H11)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

171.43 (C11), 102.32 (C7), 64.82 (C8), 64.60 (C9), 71.86 (C5), 69.56 (C5), 68.25 (C1), 51.7 (OMe), 42.9 (C4), 37.69 (C10), 37.45 (C6), 36.57 (C2), 13.74 (C12)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 3435, 2929, 2886, 1732, 1437, 1368, 1307, 1278, 1178, 1174, 1139, 1122, 1088, 1015, 969, 943, 917, 879, 792, 732, 680

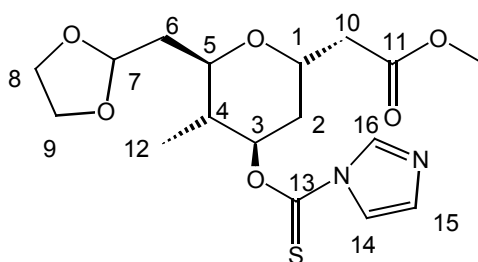
MS (RT) 274 (M^+ , 0.86), 256 (9.31), 212 (15.53), 187 (26.27), 170 (1.18), 153 (14.10), 127 (57.21), 99 (100)

HRMS: $C_{13}H_{22}O_6$

ber.: 274.1416

gef.: 274.1402

(-)-((2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-6-[1,3]dioxolan-2-yl-methyl-4-(imidazol-1-carbothioyloxy)-5-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester (89)



In 2 ml Toluol werden 50 mg (0.18 mmol) Alkohol **87** gelöst und 45.5 mg (0.255 mmol, 1.3 eq) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol hinzugegeben. Die orange farbende Lösung wird 2 h bei 110 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Mittels Säulenchromatographie wird das Produkt gereinigt (Cyclohexan/MTB-Ether).

Ausbeute: 60.1 mg, 0.158 mmol, 87 %, farbloser zerfließender Feststoff

$C_{17}H_{24}O_6SN_2$ [384]

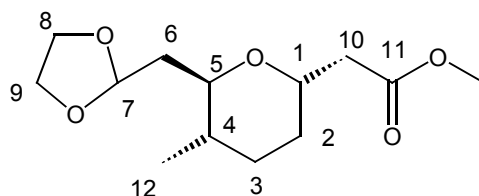
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.3^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 8.5 (s, 1H, H16), 7.7 (s, 1H, H14), 7.1 (s, 1H, H15), 5.53 (td, J = 7.6 Hz, J = 4.14 Hz, 1H, H7), 4.97 (dd, J = 3.26 Hz, J = 6.65 Hz, 1H, H3), 4.55 (m, 1H, H1), 3.84-3.95 (m, 4H, H8, H9), 3.75 (m, 1H, H5), 3.71 (s, 3H, CO_2Me), 2.82 (dd, J = 8.91 Hz J = 15.06 Hz, 1H, H10), 2.56 (dd, J = 5.77 Hz J = 15.06 Hz, 1H, H10), 2.17 (td, J = 4.52 Hz J = 13.43 Hz, 1H, H6), 1.90-2.10 (m, 4H, H6, H2, H4), 1.05 (d, J = 678 Hz, 3H, H12)

^{13}C NMR	(100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT): 183 (C13), 170, 94 (CO_2Me), 136.87 (C16), 130.83 (15, C14), 101.9 (C7), 82.08 (C3), 72.11 (C1), 68.12 (C5), 64.85, 64.62 (C8, C9), 51.78 (CO_2Me), 38.74 (C4), 37.85 (C6), 37.12 (C19), 31.87 (C2), 14.40 (C12)
IR (CDCl_3)	ν (cm^{-1}) 3127, 2950, 2884, 1736, 1531, 1465, 1437, 1384, 1327, 1281, 1228, 1163, 1141, 1089, 1043, 1018, 965, 908, 890, 836, 796, 749, 655, 509
MS (RT)	384 (M^+ , 1.54), 257 (7.15), 256 (8.67), 194 (3.68), 168 (9.0), 141 (8.26), 111 (3.14), 95 (15.14), 81 (11.58), 73 (100)
HRMS:	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}_1\text{N}_2$ ber.: 384.1355 gef.: 384.1357

**(+)-((2S, 5S, 6R)-6-[1,3]dioxolan-2-yl-methyl-5-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (90)**



50 mg (0.13 mmol) des dargestellten Thiocarbamats **89** werden in 1 ml Toluol (0.2M) gelöst und mit 0.05 ml (0.18 mmol, 1.5 eq) Tributylzinnhydrid versetzt. Nach Zugabe von 0.24 mg (0.0015 mmol, 0.012 eq) AIBN wird die Lösung 2 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

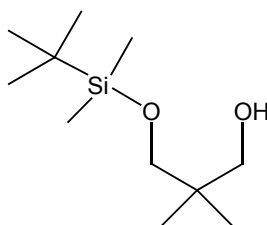
Ausbeute: 24.8 mg, 0.096 mmol, 74 %, farbloses Öl

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$ [258]

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 35^\circ$ (c=1, CHCl_3)

¹ HNMR	(400 MHz, CDCl ₃ mit TMS): δ 4.96 (dd, J = 3.27 Hz J = 7.03 Hz, 1H, H7), 4.32 (m, 1H, H1), 3.96 (m, 2H, H8), 3.84 (m, 2H, H9), 3.10 (s, 3H, CO ₂ Me), 3.53 (ddd, J = 7.28 Hz J = 3.01 Hz, J = 10.04 Hz, 1H, H5), 2.77 (dd, J = 8.53, J = 14.68, 1H, H10), 2.45 (dd, J = 6.02 Hz, J = 14.68 Hz, 1H, H10) 1.94 (ddd, J = 3.13 Hz, J = 9.66 Hz, J = 14.04 Hz, 1H, H4), 1.65-1.83 (m, 4H, H6, H2), 1.45-1.55 (m, 2H, H3), 0.94 (d, J = 6.65 Hz, 3H, H12)
¹³ CNMR	(100 MHz, CDCl ₃ mit TMS, gemessen als DEPT): 171.88 (C11), 102,0 (C7), 73.34 (C1), 68.51 (C5), 64.77 / 64.61 (C8, C9), 51.56 (CO ₂ Me), 37.64 (C10), 37.13 (C6), 33.79 (C4), 27.45 (C2), 26.40 (C3), 18.04 (C12)
IR (CDCl ₃)	ν (cm ⁻¹) 2926, 2876, 1737, 1460, 1437, 1413, 1379, 1361, 1288, 1259, 1236, 1193, 1167, 1135, 1084, 1038, 1018, 970, 943, 910, 865, 787, 725, 632, 591
MS (RT)	258 (M ⁺ , 5.13), 185 (6.15), 171 (10.33), 139 (8.95), 111 (3.69), 99 (62.82), 87 (2.38), 73 (100)
HRMS:	C ₁₃ H ₂₂ O ₅ ber.: 258.1467 gef.: 258.1466

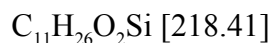
3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethylpropanol (132)



In einem 250 ml Zweihalskolben wird unter Stickstoff 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (10.42 g, 100 mmol) in 70 ml CH₂Cl₂ mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.5 g, 29.85 mmol, 0.29 eq.), DMAP (0.42 g, 10 mmol, 0.1 eq.) und Triethylamin (13.94 ml, 100 mmol, 1 eq.) versetzt, 15 min. bei -78°C gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt.

Nach 16 h Reaktionszeit wird das Reaktionsgemisch mit Wasser (3 x 20 ml) gewaschen, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂; MTB:PE; 1:3).

Ausbeute: 18.38 g, 84.16 mmol, 84 %, blaßgelbes Öl



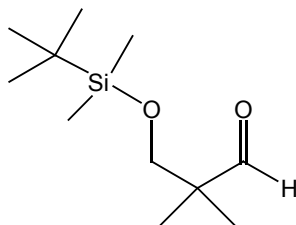
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ ohne TMS):
δ 3.48-3.46 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.93 (t, *J* = 6 Hz, 1H, OH), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.89 (s, 6H, C(CH₃)₂), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃ ohne TMS, gemessen als DEPT):
δ 73.46 (OCH₂), 72.96 (OCH₂), 37.20 (C(CH₃)₂), 26.63 (SiC(CH₃)₃), 22.23 (C(CH₃)₂), 18.95 (SiC(CH₃)₃), -4.87 (Si(CH₃)₂).

IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3489, 2957, 2931, 2858, 1471, 1423, 1392, 1363, 1256, 1072, 939, 542

MS (RT) kein M⁺, 161 (24.4%), 119 (10.3), 105 (27.1), 76 (7.8), 75 (100), 73 (15.9), 69 (13.7).

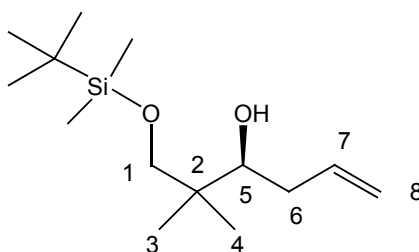
3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethylpropanal (133)



In einem 250 ml Zweihalskolben werden unter Stickstoff trockenes PCC (13.4 g, 62.2 mmol) und Molsieb (3 Å) in 70 ml CH₂Cl₂ mit 3-*tert*-Butylsilyloxy-2,2-dimethylpropanol **132** (4.0 g, 18.3 mmol) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Silicagel filtriert, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂; MTB:PE; 1:3).

Ausbeute:	3.58 g, 16.5 mmol, 91 %, blaßgelbes Öl $C_{11}H_{24}O_2Si$ [216.39]
1H NMR	(400 MHz, $CDCl_3$ ohne TMS): δ 9.57 (s, 1H, OCH), 3.60 (s, 2H, CH_2), 0.92-0.88 (m, 6H, $C(CH_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$).
^{13}C NMR	(100 MHz, $CDCl_3$ ohne TMS, gemessen als DEPT): δ 207.36 (OCH), 70.90 (OCH_2), 45.46 ($C(CH_3)_2$), 27.00 / 26.95 / 26.93 ($C(CH_3)_2$), 24.47 / 23.03 ($C(CH_3)_2$), 19.37 ($C(CH_3)_2$), -4.42 ($Si(CH_3)_2$).
IR ($CHCl_3$)	ν (cm^{-1}) 2956, 2931, 2858, 1709, 1472, 1402, 1389, 1363, 1258, 1104, 1064, 1106, 938, 839.
MS (RT)	217 (M^+ , 1.2%), 175 (41.9), 129 (7.8), 103 (7.0). 89 (11.5), 75 (100), 73 (26.2), 55 (7.9).

(-)-(3*S*)-1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-hex-5-en-3-ol (134)



7.43 g (23.5 mmol, 1.4 eq) $(\text{Ipc})_2\text{Allylboran}$ und 33 ml abs. Diethylether (0.5 M) werden unter Stickstoffatmosphäre auf $-100\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Eine Mischung aus 3.672 g Aldehyd **133** (16.7 mmol) und 17 ml abs. Diethylether (1M) wird langsam zugetropft. Die Reaktion wird 0.5 h bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und mit 2 ml MeOH gequencht. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt, 20 ml 3 N NaOH und 20 ml 30 % H_2O_2 zugegeben und über Nacht gerührt (oder 3 h rückflusiert). Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (3 x 20 ml) gewaschen, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/ MTB-Ether).

Ausbeute: 3.79 g, 14.69 mmol, 88 %, farbloses Öl, 94 % ee

$C_{14}H_{30}O_2Si$ [258]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ohne TMS):

δ 5.95 (m, 1H, H7), 5.14 (m, 2H, H8), 3.64 (s, 1H, OH), 3.56 (dd, J = 2.39 Hz, J = 10.29 Hz), 1H, H5), 3.5 (s, 2H, H1), 2.28 (m, 1H, H6), 2.11 (m, 1H, H6), 0.91 (s, 9H, $-SiC_4H_9$), 0.88 (s, 3H, H3), 0.85 (s, 3H, H4), 0.08 (s, 2 x Me-Si).

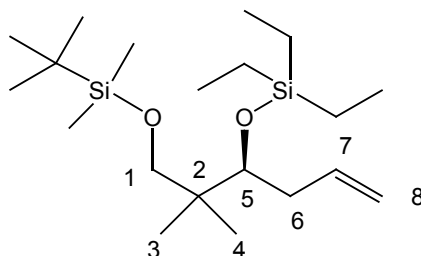
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ ohne TMS, gemessen als DEPT):

δ 138.39 (C7), 116.38 (C8), 78.31 (C5), 73.31 (C1), 38.33 (C2), 36.70 (C6), 25.80 ($-C(\underline{CH}_3)_3$), 22.20 ($-\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$), 18.79 / 18.50 (C3, C4), -5.64 (Me_2Si-).

IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 3076, 2955, 2930, 2886, 2857, 1732, 1640, 1472, 1391m 1362, 1253, 1167, 1096, 1005, 939, 909, 835, 775, 669.

MS (RT) kein M^+ , 217 (22.58%), 159 (22.35), 145 (18.75), 129 (9.39), 119 (10.36), 115 (17.99), 109 (86.78), 105 (50.43), 89 (33.80), 75 (100.0).

**(-)-(4S)-6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5,5-dimethyl-4-triethylsilanyloxy-hex-1-en
(135)**



Bei 0 °C wird eine Lösung aus 527mg Imidazol (7.75 mmol, 2 eq) in abs. DMF (2.9 ml, 1.3 M) mit 0.975 ml Triethylsilylchlorid versetzt. Nach 10 min wird eine Suspension aus 1 g

(3.87 mmol) Alkohol **134** in abs DMF (1.74 ml, 2.2 M) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C und dann bei RT gerührt. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende mit ges. NaHCO₃ gequenchet. Nach Phasentrennung wird anschließend die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 1.238g, 3.32 mmol, 86 %, farbloses Öl



Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ ohne TMS):

δ 5.89 (m, 1H, H7), 5.03 (m, 2H, H8), 3.68 (dd, J = 3.46 Hz, J = 7.66 Hz, 1H, H5), 3.34 (dd, J = 9.41 Hz, J = 25.85 Hz, 2H, H1), 2.32 (m, 1H, H6), 2.12 (m, 1H, H6), 0.97 (t, J = 8.03 Hz, 9H, 3 x Me vom TES), 0.91 (s, 9H, H-SiC₄H₉), 0.86 (s, 3H, H3), 0.81 (s, 3H, H4), 0.62 (q, J = 7.78 Hz, 6H, -CH₂ vom TES), 0.04 (s, 6H, H-Si(CH₃)₂).

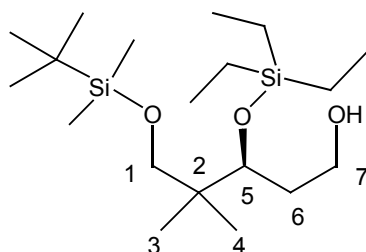
¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃ ohne TMS, gemessen als DEPT):

137.71 (C7), 115 (C8), 76.18 (C5), 69.66 (C1), 40.74 (C2), 37.70 (C6), 25.90 (-SiC(CH₃)₃), 20.90 / 20.54 (C3 / C4), 7.18 (Si(CH₂CH₃)₃), 5.49 (Si(CH₂CH₃)₃), -5.45 (-Si(CH₃)₂).

IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2955, 2934, 2911, 2876, 1640, 1472, 1414, 1362, 1253, 1067, 1005, 940, 909, 836, 776, 728, 670.

MS (RT) Kein M⁺, 217 (23.56%), 187 (9.91), 159 (14.36), 133 (7.12), 109 (91.71), 89 (21.57), 75 (100.00).

(-)-(3*S*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-3-triethylsilanyloxy-pentan-1-ol
(136)



750 mg TBS-Ether **135** (2.0 mmol) wird mit 20 ml (0.1M) DCM und 2 ml Methanol versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt. Es wird Ozon durch das Reaktionsgemisch geleitet, bis diese an Ozon gesättigt ist. 152 mg NaBH₄ (4.0 mmol, 2 eq) wird zugegeben, auf RT erwärmt und noch 2 h gerührt. Nachdem mit ges. Ammoniumchlorid-Lsg. gequencht wurde, wird nach Phasentrennung die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 601.6 mg, 1.6 mmol, 83 %, farbloses Öl

C₁₉H₄₄O₃Si₂ [376]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.3^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ ohne TMS):

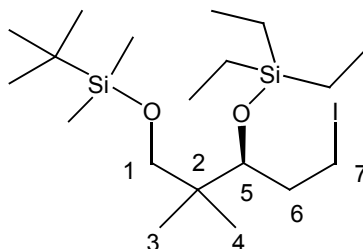
δ 3.68-3.82 (m, 3H, H5, H1), 3.35 (dd, J = 9.79 Hz, J = 17.69 Hz, 2H, H7), 1.84 (m, 1H, H6), 1.66 (m, 1H, H6), 1.44 (s, 1H, OH), 0.99 (t, J = 3.27 Hz, 9H, (Si((CH₂CH₃)₃)), 0.91 (s, 9H, H, (SiC(CH₃)₃)), 0.88 (s, 3H, H3), 0.81 (s, 3H, H4), 0.65 (q, J = 7.65 Hz, 6H, H-Si(CH₂CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, H-Si(CH₃)₂).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃ ohne TMS, gemessen als DEPT):

74.03 (C5), 69.69 (C1), 61.17 (C7), 40.44 (C2), 35.58 (C6), 25.89 (C(CH₃)₃), 20.84 / 20.60 (C3 / C4), 18.26 (C(CH₃)₃), 7.06 (CH₃CH₂)₃-Si, 5.43 ((CH₃CH₂)₃-Si), -5.43 (-Si(CH₃)₂).

IR (CHCl ₃)	ν (cm ⁻¹) 3320, 2955, 2931, 2877, 2858, 2082, 1919, 1472, 1415, 1390, 1361, 1251, 1086, 1005, 939, 834, 773, 735.
MS (RT)	347 (kein M ⁺ , 64.13), 227 (29.37), 215 (66.29), 189 (100), 187 (75.65), 157 (68.53), 131 (29.44), 95 (66.28), 89 (68.68), 75 (50.23), 73 (62.14)

(-)-(3*S*)-1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-iodo-2,2-dimethyl-3-triethylsilanyloxy-pentan (138)



Es werden 110 mg (0.29 mmol) des Alkohols **136** in 0.5 ml Pyridin (~1M) vorgelegt und mit 89 mg TOSCl (0.468 mmol, 1.6 eq) in Pyridin bei 0 °C tropfenweise versetzt. Die Mischung wird 3 d bei 0 °C gerührt und anschließend mit Ammoniumchlorid-Lsg. gequencht (Eiskühlung). Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan). Das Tosylat wird im Anschluß in Aceton aufgenommen (0.5M) und mit 92 mg NaI (0.6 mmol, 3 eq) und 85.6 mg NaHCO₃ (1.01 mmol, 5eq) versetzt. Die Reaktion wird 3 Tage rückflusiert, mittels DC kontrolliert und am Ende mit ges. Ammoniumchlorid Lsg gequencht. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert; die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 140 mg, 0.203 mmol, 70 % über zwei Stufen, Reisolierung des Startmaterials, farbloses Öl

C₁₉H₄₃O₂Si₂I [486]

Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ (c=1, CHCl ₃)
¹ HNMR	(400 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 83.65 (dd, 1H, H3), 3.36 (m, 1H, H5), 3.35 (d, J = 9.54 Hz, 1H, H1), 3.29 (d, J = 9.66 Hz, 1H, H5), 3.14 (dd, J = 8.53 Hz, J = 17.32 Hz, 1H, H5), 2.11 (m, 1H, H4), 1.94 (m, 1H, H4), 0.99 (t, J = 7.24 Hz, 9H, H-Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.92 (s, 9H, H-Si-C(CH ₃) ₃), 0.86 (s, 3H, H6), 0.81 (s, 3H, H7), 0.67 (q, J = 7.53 Hz, 6H, Si(CH ₂ CH ₃) ₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂)
¹³ CNMR	(100 MHz, CDCl ₃ mit TMS, gemessen als DEPT): 77.04 (C3), 69.41 (C1), 40.41 (C2), 37.54 (C4), 21.01/20.78 (C(CH ₃) ₃), 18.25 (C(CH ₃) ₃), 7.13 (-(CH ₂ C(CH ₃) ₃)), 5.63 ((CH ₂ CH ₃) ₃), 4.86 (C5), -5.44 (Si(CH ₃) ₂)
IR (CDCl ₃)	v (cm ⁻¹) 2954, 2930, 2876, 2857, 1471, 1415, 1391, 1361, 1300, 1251, 1183, 1088, 1005, 930, 836, 774, 726, 665, 636, 586
MS (RT)	457 (kein M ⁺ , 63.62), 429 (24.58), 299 (63.68), 223 (10.33), 189 (82.61), 175 (29.21), 161 (100), 133 (13.36), 115 (49.25), 113 (41.77), 73 (34.59)
HRMS:	C ₁₉ H ₄₃ O ₂ Si ₂ I -CH ₂ CH ₃ = Masse 29 ber.: 457.1455 gef.: 457.1458

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Sharplessepoxidierung EA7

Es werden 6 g 4Å Molekularsieb und 200 ml CH₂Cl₂ (0.15M) in einer Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Es werden 0.805 ml (4.71 mmol, 14%) (-) Diethyltartrat und 1.40 ml (4.71 mmol, 14%) Titan-*tetra*-isopropoxyd zugegeben. Anschließend wird die Mischung auf -20 °C abgekühlt und mit 12.83 ml (70.6 mmol in 5.5 M Decan, 2.1 eq) *tert*-Butylhydroperoxid zugegeben. Die Mischung wird 20 min bei -20 °C gerührt. Anschließend werden 5.5 ml (33.6 mmol, 6 g) cis-4-Benzoyloxy-2-buten-1-ol langsam in die Reaktionsmischung getropft. Es wird noch eine Stunde bei -20 °C gerührt und anschließend auf 0 °C erwärmt. Der Ansatz wird drei Tage ohne Rührer bei 0 °C gehalten.

Aufarbeitung: Die Reaktion wird bei 0 °C mit einer wässrigen Lösung aus Eisen-(II)-sulfat-heptahydrat (9 g) und Weinsäure (3 g) versetzt. Die wässrige Phase wird braun und nach einer Stunde werden nach Filtration die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTB-

Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), am Rotationsverdampfer eingedampft und säulenchromatographisch getrennt (MTBEther/Cyclohexan)

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Aldehyds EA8

Eine Lösung aus Epoxyalkohol **110** (3 g, 15.4 mmol), DCM (67 ml, 0.23 M), DMSO (12 ml, 1.28 M) und Triethylamin (11 ml, 77.2 mmol, 5 eq) wird bei 0 °C mit Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex (9.8 g, 61.7 mmol, 4 eq) versetzt. Die gelbe Reaktionsmischung wird innerhalb einer Stunde auf RT erwärmt und mit Kupfersulfatlösung, Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch (MTB-Ether/Cyclohexan) gereinigt.

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Vinylidiodids EA9

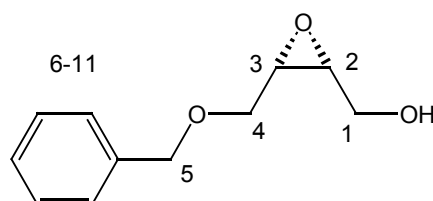
861.2 mg (2.18 mmol, 2.1 eq) Iodoform, 600.4 mg (2.29 mmol, 2.2 eq) Triphenylphosphin und 233.8 mg (2.08 mmol, 2 eq) *t*-BuOK werden unter Stickstoff in 10 ml (10 ml/mmol) THF vorgelegt. Nach 2 min werden 200 mg (1.04 mmol) Aldehyd **111** in 2 ml THF zum Reaktionsgemisch getropft. Nach 10 min wird die Reaktion mittels DC kontrolliert und am Ende mit Wasser gequencht. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Exemplarische Arbeitsvorschrift zur Darstellung des *trans*-Vinylidiodids EA10

186.3 mg (0.421 mmol) Vinylidiodid **115** werden unter Stickstoff in 4.5 ml (10 ml/mmol) THF auf – 105 °C gekühlt. Anschließend werden langsam 0.289 ml (0.463 mmol, 1.1 eq) Methyllithium (1.6 M in Lsg.) zur Reaktionslösung getropft. Nach 15 min wird die Reaktion mit 1 ml MeOH und Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt

(MTB-Ether/Cyclohexan).

(+)-(2*R*,3*S*)-4-Benzoyloxy-2-3-epoxybutan-1-ol (110)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Sharplessepoxydierung **EA7**

Ausbeute: 6.258 g 32.2 mmol, 96 %, farbloses Öl

$C_{11}H_{14}O_3$ [194]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 25^\circ$ ($c=1$, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

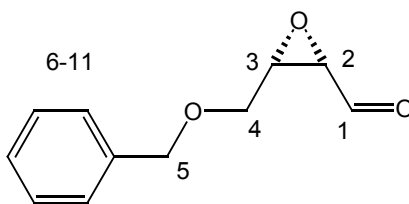
δ 7.40 -7.31 (m, 5H, H7-H11), 4.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H5), 4.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H5), 3.75-3.65 (m, 4H, H1, H4), 3.33-3.22 (m, 2H, H2, H3), 2.25 (s, 1H, OH)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

137 (C6), 128.54 (C7,C11), 128.00 (C9), 127.89 (C8, C10), 73.46 (C5), 68.06 (C4), 60.66 (C1), 55.78 (C3), 54.84 (C2)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 3606, 3400, 3066, 2999, 2930, 2869, 1741, 1496, 1454, 1367, 1230, 1091, 1030, 909, 843

MS (RT) 194 (M^+ , 0.8 %), 141 (0.8), 107 (62.8), 105 (10.8), 92 (13.8), 91 (100), 79 (10.5), 65 (9.3)

(-)-(2*S*, 3*S*)-3-Benzoyloxymethyl-oxiran-2-carbaldehyd (111)

Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Aldehyds **EA8**

Ausbeute: 2.83 mg, 14.7 mmol, 96 %, farbloses Öl

$C_{11}H_{12}O_3$ [192.2]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 9.43 (d, $J = 4.77$, 1H, H1), 7.29-7.39 (m, 5H, H6-H11), 4.55 (s, 2H, H5), 3.84 (dd, $J = 11.67$ Hz, $J = 3.20$ Hz, 1H, H4), 3.77 (dd, $J = 4.64$ Hz, $J = 11.67$ Hz, 1H, H4), 3.51 (m, 1H, H3), 3.42 (t, $J = 4.77$ Hz, 1H, H2).

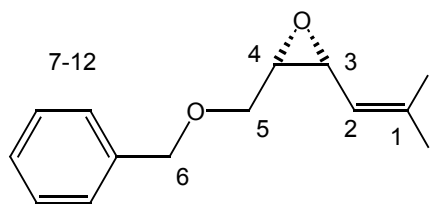
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

197.70 (C1), 137.02 (C6), 128.50 (C7, C11), 128.00 (C8, C10), 127.78 (C9), 73.53 (C5), 66.16 (C4), 57.96 (C2), 57.32 (C3).

IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 3063, 6030, 2922, 2860, 1720, 1605, 1496, 1454, 1364, 1246, 1206, 1090, 1027, 991, 910, 848, 815, 737, 698.

MS (RT) Kein M^+ , 149 (9.46%), 133 (5.34), 120 (16.58), 107 (11.51), 91 (100.0), 79 (7.69), 65 (11.81).

(-)-(2*S*, 3*R*)-2-Benzylloxymethyl-3-(2,2-diiodo-vinyl)-oxiran (115)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Vinyldiiodids **EA9**

Ausbeute: 321 mg, 0.728 mmol, 70 %, farbloses Öl

$C_{12}H_{12}O_2I_2$ [442]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -37.9^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

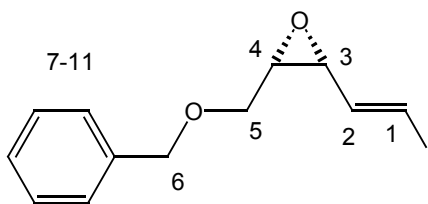
δ 7.36 (m, 5H, H8-12), 6.8 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H2), 4.3 (d, J = 11.92 Hz, 1H, H6), 4.55 (d, J = 11.93 Hz, 1H, H6), 3.72 (dd, J = 5.02 Hz, J = 12.42 Hz, 1H, H5), 3.54 (dd, J = 6.02 Hz, J = 11.42 Hz, 1H, H5), 3.39 (dd, J = 4.14 Hz, J = 10.16 Hz, H4)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

145.87 (C2), 137.51 (C7), 128.61 (C9/C11), 127.90 (C10), 127.78 (C8/C12), 73.12 (C6), 68.12 (C5), 60.52 (C4/C3), 56.74 (C1)

IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 3025, 2897, 2857, 1717, 1595, 1494, 1452, 1381, 1367, 1347, 1329, 1313, 1261, 1221, 1203, 1161, 1139, 1093, 1026, 991, 978, 947, 908, 863, 816, 804, 771, 737, 714, 698.

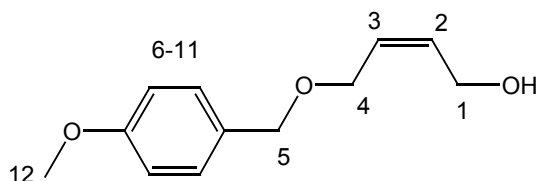
MS (RT) Kein M^+ , 351 (6-35%), 293 (19.24), 207 (2.80), 188 (2.90), 153 (1.69), 133 (2.72), 107 (20.94), 91 (100.00).

(-)-(2*S*, 3*R*)-2-Benzylloxymethyl-3-(2-iodo-vinyl)-oxiran (116)

Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des *trans*-Vinyljodids **EA10**

Ausbeute:	70.5 mg, 0.223 mmol, 53 %, gebliches Öl $C_{12}H_{13}O_2I$ [316]
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -14.8^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)
1H NMR	(400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): δ 7.29-7.39 (m, 5H, H7-12), 6.57 (dd, $J = 14.68$ Hz, $J = 0.75$ Hz, 1H, H1), 6.40 (dd, $J = 14.68$ Hz, $J = 6.78$ Hz, 1H, H2), 4.6 (m, 2H, H6), 3.62 (d, $J = 4.77$ Hz, 1H, H5), 3.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H5), 3.47 (m, 1H, H4), 3.35 (m, 1H, H3).
^{13}C NMR	(100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT): 137.74 (C2), 131.78 (C7), 128.49 (C9, C11), 127.87 (C9, C12), 127.76 (C10), 120.84 (C1), 73.32 (C6), 67.48 (C5), 57.04 (C3), 56.72 (C4).
IR ($CHCl_3$)	ν (cm^{-1}) 3062, 3030, 2858, 2120, 1723, 1604, 1495, 1453, 1389, 1366, 1331, 1277, 1249, 1190, 1091, 1028, 985, 941, 908, 848, 818, 782, 736, 697.
MS (RT)	Kein M^+ , 225 (8.22%), 167 (30.14), 133 (4.36), 107 (59.83), 91 (100.0), 65 (9.78).

4-(4-Methoxy-benzyloxy)-but-2-en-1-ol (124)



1.97g (≈ 49.12 mmol NaH, 1.1 eq) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) werden unter Stickstoff mit 44 ml DMSO versetzt. Anschließend werden 3.74 ml (45.4 mmol) cis-2-Buten-1,4-ol in 100 ml THF langsam zugetropft. Es wird 90 min gerührt und im Anschluß eine Lösung aus 20 ml THF und 6.8 ml (1.1 eq) PMBCl zur Reaktionsmischung zugetropft. Die Reaktionslösung wird 18 h gerührt (ggf. rückflussieren). Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende bei RT mit einer Ammoniumchlorid/Eis Lösung gequencht. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 7.488 g, 36 mmol, 80 %, farbloses Öl

$C_{12}H_{16}O_3$ [208]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS):

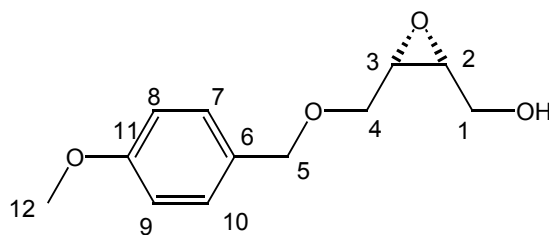
δ 7.26 (m, 2H, H7, H11), 6.88 (m, 2H, H8-H10), 5.70-5.83 (m, 2H, H3, H2), 4.5 (s, 2H, H5), 4.15 (dm ($J = ?$ 6.28 Hz, 2H, H1), 4.06 (dm, $J = 6.15$ Hz, 2H, H2), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.1 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 mit TMS, gemessen als DEPT):

159.26 (C9), 132.54 (C6), 129.46 (C7, C11), 128.28 (C2, C3), 113.80 (C8, C10), 72.10 (C5), 65.30 (C4), 58.66 (C1), 55.23 (OMe).

IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3375, 3014, 2909, 2837, 2085, 1884, 1612, 1512, 1463, 1419, 1385, 1302, 1245, 1174, 1068, 1030, 943, 817, 759, 707.

MS (RT) 208 (M^+ , 13.43%), 137 (52.35), 121 (100.0).

(+)-(2*R*,3*S*)-3-[(4-Methoxy-benzylloxymethyl)-oxiranyl]-methanol (125)

Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Sharplessepoxidierung **EA7**

6g 4 Å Molekularsieb, 187 ml DCM, 1.17 ml Titan-*tetra*-isopropylat (3.93 mmol, 14 %), 0.67 ml (-)-Diethyltetrat (3.93 mmol, 14 %), 10.7 ml *tert*-Butylhydroperoxid (59 mmol), 5.85 g (28.1 mmol) Methoxybenzylether **124**

Ausbeute: 5.9 g, 26.41 mmol, 94 %, farbloses Öl

$C_{12}H_{16}O_4$ [224.27]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 21.8^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 7.25 (m, 2H, H8, H9), 6.89 (m, 2H, H7, H10), 4.56 (dd, $J = 35.89$ Hz, $J = 11.42$ Hz, 2H, H5), 3.80 (s, 3H, OMe). 3.67 (m, 4H, H1), 3.24 (m, 2H, H3, H2), 2.34 (s, 1H, OH).

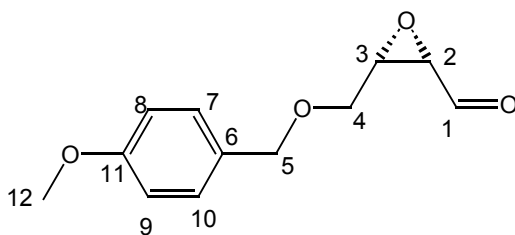
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

159.39 (C11), 129.52 (C6), 129.26 (C7, C10), 113.87 (C8, C9), 73.08 (C5), 67.66 (C4), 60.65 (C1), 55.60 (C12), 55.23 (C2), 54.66 (C3).

IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 3374, 3282, 3001, 2837, 2055, 1888, 1614, 1588, 1515, 1465, 1444, 1404, 1377, 1319, 1302, 1250, 1173, 1111, 1101, 1089, 1052, 1028, 991, 934, 890, 863, 847, 815, 760.

MS (RT) 224 (M^+ , 27.06%), 149 (8.77), 137 (49.24), 121 (100.0), 107 (12.79), 91 (61.94), 77(12.61).

(-)-(3*S*,2*S*)-3-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-oxiran-carbaldehyd (126)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Aldehyds **EA8**

5 g (22.29 mmol) Alkohol **125**, 110 ml DCM, 20 ml, DMSO, 12 ml Triethylamin (4eq), 14.06 g Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex (4 eq)

Ausbeute: 4.70 g, 21.17 mmol, 95 %, farbloses Öl

$C_{12}H_{14}O_4$ [222]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 9.43 (d, $J = 4.77$, 1H, H1), 7.23 (m, 2H, H8, H9), 7.89 (m, 2H, H7, H10), 4.50 (dd, $J = 13.42$ Hz, $J = 11.54$ Hz, 2H, H5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.73 (m, 2H, H4), 3.49 (td, $J = 4.69$ Hz, $J = 3.27$ Hz, 1H, H3), 3.41 (m, 1H, H2).

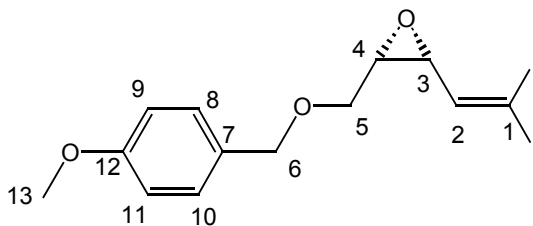
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

197.75 (C1), 159.40 (C11), 129.47 (C6), 129.07 (C7, C10), 113.83 (C8, C9), 73.15 (C5), 65.79 (C4), 58.01 (C2), 57.31 (C3), 55.22 (C12).

IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 2999, 2913, 2838, 2087, 1720, 1612, 1585, 1512, 1463, 1442, 1364, 1302, 1245, 1175, 1082, 1029, 846, 816, 758, 711.

MS (RT) 222 (M^+ , 12.32%), 178 (5.59), 135 (10.28), 121 (100.0), 109 (4.38), 77(6.08).

(-)-(2*R*,3*S*)-2-(2,2-Diiodo-vinyl)-3-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-oxiran (127)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Vinyl-diiodids **EA9**

8.4 g Triphenylphosphin (2.2 eq), 11.74 g Iodoform (2.1 eq), 3.27 g Kalium-*tert*-butanolat (2eq), 100 ml THF, 2.8 g (12.6 mmol) Aldehyd **126**

Ausbeute: 4.48 g, 9.45 mmol, 75 %, farbloses Öl

$C_{13}H_{14}O_3I_2$ [472]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -39.2^\circ$ ($c=1$, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 7.28 (m, 2H, H9, H11), 6.95 (d, $J = 6.77$ Hz, 1H, H2), 6.90 (m, 2H, H8, H10), 4.56 (d, $J = 11.55$ Hz, 1H, H6), 4.47 (d, $J = 11.55$ Hz, 1H, H6), 3.15 (s, 3H, OMe), 3.66 (dd, $J = 11.42$ Hz, $J = 4.14$ Hz, 1H, H5), 3.52 (dd, $J = 11.42$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H5), 3.44 (dm, 1H, H3), 3.37 (m, 1H, H4).

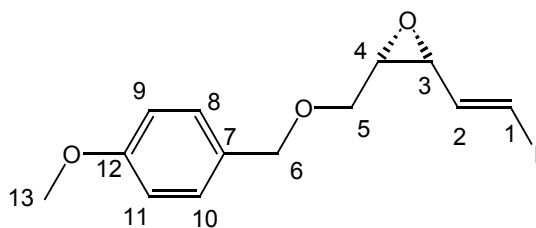
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

159.39 (C12), 145.92 (C2), 129.63 (C7), 129.44 (C8, C10), 113.93 (C9, C11), 72.93 (C6), 67.73 (C5), 60.52 (OMe), 56.77 (C4), 55.28 (C3), 14.70 (C1).

IR ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) 2998, 2915, 2854, 2834, 1611, 1585, 1511, 1462, 1440, 1387, 1364, 1329, 1302, 1244, 1173, 1157, 1136, 1085, 1031, 927, 817, 757, 711.

MS (RT) 472 (M^+ , 0.98%), 346 (1.95), 137 (27.61), 122 (12.37), 121 (100.0), 91 (18.70), 77(5.17).

(+)-(2*R*,3*S*)-2-(2-iodo-vinyl)-3-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-oxiran (128)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des *trans*-Vinyljodids **EA10**

4 g (8.47 mmol) Vinyljodid **127**, 6.35 ml 1.6 M Methyllithium (10.1 mmol), 85 ml THF

Ausbeute: 2.28 g, 6.60 mmol, 78 %, farbloses Öl

$C_{13}H_{15}O_3I$ [346]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 6.6^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

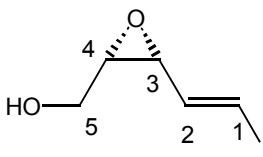
δ 7.29 (d, $J = 9.16$ Hz, 2H, H9, H11), 6.9 (m, 2H, H8, H10), 6.56 (d, $J = 14.68$ Hz, 1H, H2), 6.38 (dd, $J = 6.78$ Hz, $J = 14.56$ Hz, 1H, H1), 4.54 (d, $J = 11.55$ Hz, 1H, H6), 4.45 (d, $J = 11.54$ Hz, 1H, H6), 3.8 (s, 3H, OMe), 3.65 (m, 1H, H5), 3.6 (m, 1H, H5), 3.46 (m, 1H, H3), 3.3 (m, 1H, H4)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

159.29 (C12), 139.50 (C2), 129.45 (C7), 129.41 (C8/C10), 113.89 (C9/C11), 81.39 (C1), 72.87 (C6), 67.53 (C5), 57.05 (C3), 56.27 (C4)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 2997, 2907, 2836, 1611, 1585, 1511, 1462, 1441, 1365, 1329, 1302, 1244, 1173, 1148, 1085, 1032, 987, 942, 816, 783, 757, 661

MS (60 °C) 346 (M^+ , 2.16), 218 (100), 179 (4.27), 121 (75.3), 77 (6.78)

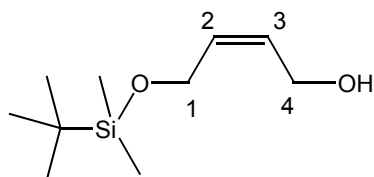
(2*S*,3*R*)-[3-(2-Iodo-vinyl)-oxiran]-methanol (117)

Zu einer Lösung aus 300 mg Vinyljodid **128** (0.867 mmol), 6.6 ml DCM (0,13 M), 0.4 ml Wasser (Mischung 18:1, DCM/H₂O) werden 688 mg (3.03 mmol, 3.5 eq) DDQ zugegeben. Die Reaktion wird mittels DC kontrolliert und am Ende bei RT mit einer Ammoniumchlorid Lösung gequencht. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 97.9 mg, 0.433 mmol, 50%, farbloses Öl
C₅H₇O₂I [226]

¹ HNMR	(400 MHz, CDCl ₃ mit TMS): 6.64 (dd, J = 0.6 Hz, J = 14.6 Hz, 1H, H1), 6.51 (dd, J = 7.0 Hz, J = 14.7 Hz, 1H, H2), 3.87-3.84 (m, 1H, H5), 3.72 (dd, J = 6.4 Hz, J = 12,2 Hz, 1H, H5), 3.54 (ddd, J = 2,4 Hz, J = 3.45 Hz, J = 6.15 Hz, 1H, H3), 3.34 (dt, J = 3.2 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, H4), 2.21 (s, 1H, OH)
¹³ CNMR	(100 MHz, CDCl ₃ mit TMS, gemessen als DEPT): 139.81 (C1), 82.37 (C2), 60.81 (C5), 58.46 (C3), 57.48 (C4)
IR (CDCl ₃)	ν (cm ⁻¹) 3293, 3055, 2925, 1821, 1760, 1760, 1710, 1682, 1604, 1417, 1328, 1263, 1220, 1033, 980, 944, 896, 735, 639
MS (RT)	226 (M ⁺ , 4.26), 226 (6.25), 197 (4.24), 183 (88.95), 179 (68.76), 167 (10.07), 128 (8.07), 127 (16.06), 69 (100)

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-but-2-en-1-ol (119)

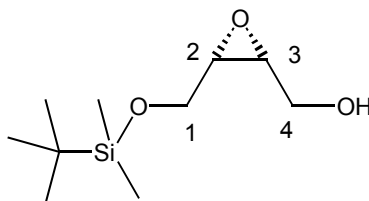


2g (22.6 mmol) *cis*-2-Buten-1,4-ol werden in einer Stickstoffatmosphäre mit THF versetzt und auf 0 °C gekühlt. Es werden 15.6 ml (1.6 M Lsg) (24.9 mmol, 1.1 eq) *n*-Buthyllithium zugetropft und das Reaktionsgemisch noch eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend werden bei 0 °C 24.96 ml 1M Lsg. TBSCl (24.9 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Die Reaktion wird auf RT erwärmt und nach zwei Stunden mittels DC kontrolliert und am Ende bei RT mit einer Ammoniumchlorid- Lösung gequencht. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 4.1 g, 20.3 mmol, 90 %, farbloses Öl

$C_{10}H_{22}O_2Si$ [202]

1H NMR	(400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): δ 5.69 (m, 2H, H2, H3), 4.22 (m, 4H, H1, H4), 2.35 (s, 1H, OH), 0.91 (s, 9H, SiC_4H_9), 0.09 (s, 6H, $Si(Me)_2$)
^{13}C NMR	(100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT): 131.22 (C2), 130.04 (C3), 59.53 (C4), 58.72 (C1), 26.00 ($-C(CH_3)_3$), 18.27 ($Si-C(C_3H_9)$), -5.29 ($Si(CH_3)_2$)
IR ($CDCl_3$)	ν (cm^{-1}) 3339, 3026, 2954, 2954, 2929, 2885, 2857, 1732, 1472, 1463, 1403, 1390, 1361, 1254, 1082, 1029, 981, 835, 775
MS (RT)	171 (kein M^+ , 1.24), 145 (21.48), 127 (7.12), 113 (1.51), 99 (2.53), 85 (1.16), 75 (100)

(+)-(2*R*,3*S*)-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-oxiranyl]-methanol (120)

Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Sharplessepoxidierung **EA7**

2 g (9.9 mmol) TBS-Alkohol **119**, 359 mg (0.378 ml, 1.48 mmol, 14 %) Titan-*tetra*-isopropylat, 2 g Molekularsieb, 66 ml (0.15M) DCM, 0.255 ml (1.48 mmol, 14 %, 306 mg) (-)-Diethyltatrast, 3.78 ml *tert*-Butylhydroperoxid 5.5 M in Decan (20.7 mmol, 2.1 eq), Aufarbeitung: 4.5g Eisen(II)sulfatheptahydrat, 1.06 g Weinsäure

Ausbeute: 1.9 g, 9.0 mmol, 91 %, farbloses Öl

$C_{10}H_{22}O_3Si$ [218]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 13.2^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 3.95(dd, J = 11.8 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, H1), 3.79 (m, 2H, H4), 3.75 (dd, J = 5.52 Hz, J = 11.8 Hz, 1H, H1), 3.22 (m, 2H, H2, H3), 2.3 (s, 1H, OH), 0.91 (s, 1H, $SiC(CH_3)_3$), 0.11 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$)

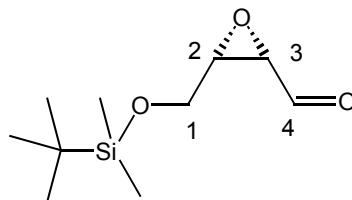
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

61.58 (C1), 60.81 (C4), 56.31 (C2), 55.97 (C3), 25.79 ($C-C_3H_9$), 18.23 (Si-C), -532/-5.47 ($Si(CH_3)_2$)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 3409, 2954, 2930, 2885, 2857, 1472, 1463, 1390, 1362, 1255, 1098, 1098, 1045, 835, 777

MS (RT) 191 (kein M^+ , 2.00), 131 (7.71), 117 (100), 101 (16.93), 89 (18.32), 77 (6.20), 75 (82.67), 73 (17.40)

(-)-(2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-oxiran-2-carbaldehyd (121)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Aldehyds **EA8**

1.5g (6.88 mmol) Alkohol **120**, 29.9 ml DCM, 5.37 ml, DMSO, 4.78ml Triethylamin (5eq), 4.37 g Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex (4 eq)

Ausbeute: 1.3 g, 6.32 mmol, 92 %, farbloses Öl

$C_{10}H_{22}O_3Si$ [216]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5.41^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

9.52 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H4), 4.03 (dd, $J = 2.76$ Hz, $J = 12.42$ Hz, 1H, H1), 3.96 (dd, $J = 3.63$ Hz, $J = 12.42$ Hz, 1H, H1), 3.45 (m, 1H, H2), 3.41 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H, H3), 0.90 (s, 9H, H-C(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, H-Si(CH₃)₂)

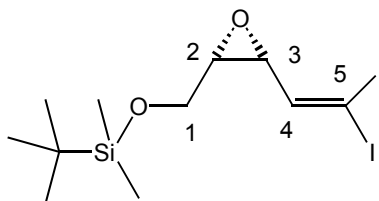
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

197.99 (C4), 60.21 (C3), 59.82 (C1), 57.66 (C3), 25.81 (C(CH₃)₃), 18.28 (C(CH₃)₃), -5.51 (Si(CH₃)₂)

IR ($CDCl_3$) ν (cm⁻¹) 2954, 2930, 2885, 2857, 1722, 1472, 1390, 1362, 1254, 1134, 1093, 1028, 1006, 986, 971, 938, 834, 777, 668, 617

MS (RT) 200 (kein M⁺, 0.13), 159 (2.81), 131 (12.60), 129 (33.82), 117 (14.67), 101 (44.52), 75 (100), 73 (20.20)

(-)-(2*S*,3*R*)-tert-Butyl-[3-(2,2-diiodo-vinyl)-oxiranylmethoxy]-dimethyl-silan (122)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des Vinyl-diiodids **EA9**

2.935 g Triphenylphosphin (2.2 eq, 11.2 mmol), 4.103 g Iodoform (2.1 eq, 10.6 mmol),
1.142 g Kalium-tert-Butanolat (2eq, 10.1 mmol), 50 ml THF, 1.1 g (5.09 mmol) Aldehyd **121**

Ausbeute: 1.66g, 3.56 mmol, 70 %, farbloses Öl

$C_{11}H_{20}O_2SiI_2$ [466]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 7.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H4), 3.78 (m, 2H, H1), 3.44 (dd, J = 4.27 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, H3), 3.30 (dt, J = 4.4 Hz, J = 5.15 Hz, 1H, H2), 0.90 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.10 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$)

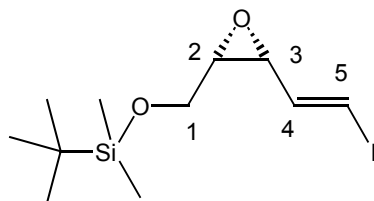
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

146.24 (C4), 104 (C1), 61.04 (C2), 58.28 (C3), 25.86 (C_3H_9), 18.32 ($SiC(C_3H_9)$), -5.27 ($Si(CH_3)_2$)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 2953, 2930, 2883, 2883, 2857, 1471, 1377, 1254, 1096, 1006, 835, 777, 714

MS (RT) 409 (kein M^+ , 56.94), 293 (61.91), 283 (11.06), 252 (97.83), 251 (100), 237 (13.10), 185 (33.11), 156 (28.94), 155 (32), 154 (80.92), 126 (25.23), 101 (28.97), 73 (45.07)

(-)-(2*S*,3*R*)-*tert*-Butyl-[3-(2-iodo-vinyl)-oxiranylmethoxy]-dimethyl-silan (123)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des *trans*-Vinyljodids **EA10**

0.84 g (1.80 mmol) Vinyljodid **122**, 1.23 ml 1.6M Methyllithium (1.98 mmol, 1.1 eq), 25 ml THF

Ausbeute: 292 mg, 0.864 mmol, 48 %, farbloses Öl

$C_{11}H_{21}O_2SiI$ [339]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -14.7^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 6.58 (d, J = 14.68 Hz, 1H, H5), 6.48 (dd, J = 6.4 Hz, J = 14.69 Hz, 1H, H4), 3.76 (m, 2H, H1), 3.48 (m, 1H, H2), 3.26 (m, 1H, H3), 0.92 (s, 9H, CC_3H_9), 0.10 (d, J = 3 Hz, 6H, $Si(CH_3)_2$)

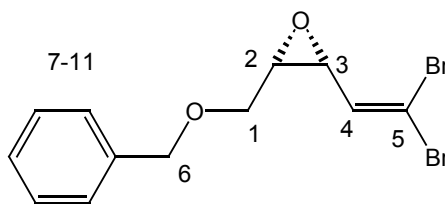
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

139.83 (C4), 80.91 (C5), 61.03 (C1), 58.29 (C3), 57.56 (C2), 25.85 (C_3H_9), 18.30 (SiC), -5.23 ($Si(CH_3)_2$)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 2953, 2923, 2884, 2857, 1606, 1471, 1361, 1253, 1097, 941, 836, 777, 665

MS (RT) 283 (kein M^+ , 48.38), 253 (15.13), 215 (11.79), 185 (45.97), 156 (82.55), 126 (100), 101 (44.70), 74 (52.55)

(-)-(2*S*, 3*R*)-2-Benzylloxymethyl-3-(2,2-dibromo-vinyl)-oxiran (113)



Zu einer Reaktionsmischung aus 2.28 g (3.56 mmol, 2 eq) CBr₄ in 35 ml DCM (10 ml/mmol) werden unter Stickstoff bei -20 °C 936 mg PPh₃ in 70 ml DCM (20 ml/mmol) getropft und 15 min gerührt. Anschließend wird ein Gemisch aus 342.6 mg (1.78 mmol) Aldehyd **111**, 0.248 ml NEt₃ (1.78 mmol, 1 eq) und 18 ml DCM (10 ml/mmol) bei -60 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird wieder auf RT erwärmt, mit Petrolether versetzt und filtriert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengung am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 328.3 mg, 0.943 mmol, 53 %, farbloses Öl

C₁₂H₁₂O₂Br₂ [348]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -117^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS):

δ 7.30-7.39 (m, 5H, H8-12), 6.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H4), 4.64 (d, J = 11.92 Hz, 2 H, H6), 3.69 (m, 2H, H1), 3.55 (dd, J = 6.15 Hz J = 11.42 Hz, 1H, H2), 3.40 (td, J = 6.02 Hz, J = 4.26 Hz, 1H, H3)

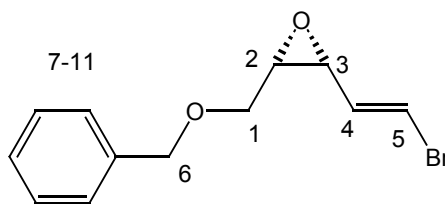
¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS, gemessen als DEPT):

137.51 (C4), 132.56 (C7), 128.51 (C9/C11), 127.91 (C10), 127.77 (C8/C12), 94.55 (C5), 73.34 (C6), 67.99 (C1), 56.56 (C2), 55.26 (C3)

IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) 3031, 2863, 1701, 1600, 1495, 1453, 1453, 1363, 1270, 1205, 1364, 1270, 1205, 1170, 1096, 1027, 945, 883, 846, 737, 696, 532

MS (RT) 347 (M⁺, 1.14), 259 (5.13), 215 (6.08), 201 (23.84), 198 (45.16), 133 (8.48), 119 (15.58), 107 (100)

(-)-(2*S*, 3*R*)-2-Benzylloxymethyl-3-(2-bromo-vinyl)-oxiran (114)



Nach exemplarischer Arbeitsvorschrift zur Darstellung des *trans*-Vinyljodids **EA10**

50 mg (0.143 mmol) Vinyljodid **113**, 0.09 ml 1.6M Methyllithium (0.143 mmol, 1 eq), 1.5 ml THF (10 ml/mmol)

Ausbeute: 30.7 mg, 0.114 mmol, 80 %, gelbliches Öl

$C_{12}H_{13}O_2Br$ [269]

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS):

δ 7.30–7.40 (m, 5H, H8-H12), 6.50 (dd, $J = 0.75$ Hz, $J = 13.68$ Hz, 1H, H5), 6.07 (dd, $J = 7.02$ Hz, $J = 13.67$ Hz, 1H, H4), 4.63 (d, $J = 11.92$ Hz, 1H, H6), 4.53 (d, $J = 11.92$ Hz, 1H, H6), 3.64 (dd, $J = 4.14$ Hz, $J = 8.91$ Hz, 1H, H1), 3.58 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 11.17$ Hz, 1H, H1), 3.48 (ddd, $J = 0.88$ Hz, $J = 4.27$ Hz, $J = 7.03$ Hz, 1H, H3), 3.36 (m, 1H, H2)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS, gemessen als DEPT):

137.58 (C4), 131.50 (C2), 128.49 (C9/C11), 127.89 (C10), 127.80 (C8/C12), 111.25 (C5), 73.44 (C6), 69.07 (C1), 56.54 (C2), 55.26 (C3)

IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 3064, 3030, 2859, 1619, 1496, 1453, 1366, 1331, 1283, 1200, 1092, 1028, 934, 910, 736, 697, 909

MS (RT) 269 (M^+ , 0.53), 177 (6.78), 149 (3.75), 135 (6.74), 129 (9.30), 121 (33.64), 119 (32.68), 107 (100)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Peter M. Schäfer
Geburtsdatum	10.10.1968
Geburtsort	Herford
Familienstand:	ledig

Schulbildung

1975-1979	Grundschule Nendorf/Stolzenau
1979-1989	Städtisches Gymnasium Petershagen
	Abschluß: Abitur 1989

Wehrdienst

06/1989-06/1991	Zeitsoldat
	Ausbildung zum Reserveoffizier

Hochschulausbildung

10/1991	Studium an der Universität Hannover: Chemie Diplom
10/1994	Diplomvorprüfung
05/1997	Diplomhauptprüfung
05/1997-11/1997	Anfertigung der Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover; Thema: Studien zur Synthese enantiomerenreiner C-Glycosid-Derivate
11/1997	Abschluß des Chemiestudiums: Diplom-Chemiker

Promotion

02/1998 -04/2001	Anfertigung der vorliegenden Arbeit im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
02/1998-10/2000	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover